(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2025-500342
(P2025-500342A)
(43)公表日　令和7年1月9日(2025.1.9)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54	４Ｃ０５７
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	

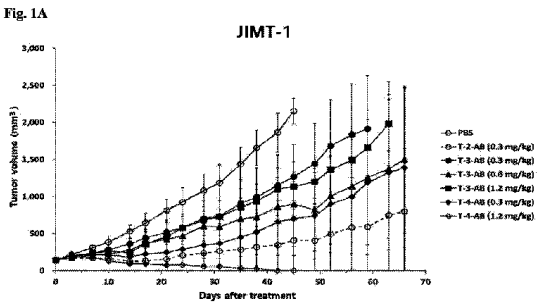
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全412頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-537359(P2024-537359)
(86)(22)出願日　令和4年12月20日(2022.12.20)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月1日(2024.7.1)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/000772
(87)国際公開番号　WO2023/118961
(87)国際公開日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(31)優先権主張番号　63/292,101
(32)優先日　令和3年12月21日(2021.12.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

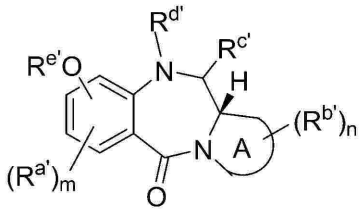
(71)出願人　520004797
イントゥーセル，インコーポレーティッド
大韓民国　３４３２４　テジョン，テドク－グ，シニルドン－ロ，１０１
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　パーク，テギョ
大韓民国　３４３２４　テジョン，テドク－グ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者　リュウ，ヨサプ
大韓民国　３４３２４　テジョン，テドク－グ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　極性基を有する毒素を含む抗体薬物コンジュゲート及びその使用

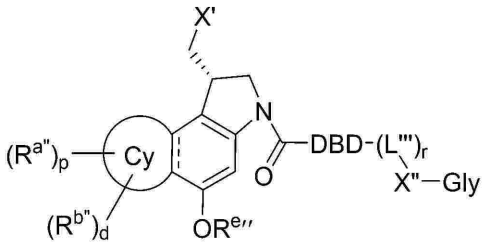
(57)【要約】
本開示は、少なくとも１つの糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩によって官能化された薬物及び毒素；前記薬物または毒素及び切断可能なリンカーを含む薬物コンジュゲート；ならびに前記薬物または毒素、切断可能なリンカー、及び標的部分を含む標的コンジュゲートに関する。本開示はまた、本開示の化合物及びコンジュゲートを使用してがん、自己免疫疾患、及び炎症性疾患を治療する方法に関する。
【選択図】図１Ａ



【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）で表される化合物とリンカー基とを含む薬物コンジュゲート：
【化１】



（ＶＩＩ）；または



（ＶＩＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩であって；
式中：
Ａは複素環であり；
各Ｒａ’及びＲｂ’は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
２つのジェミナルＲｂ’は任意選択で一緒になってオキソまたは＝ＣＨ２を形成するか；
あるいは、２つのＲｂ’は、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；
Ｒｃ’は、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；
Ｒｄ’は、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ただし、少なくとも１つのＲｃ’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲｄ’が－Ｌ’－Ｇｌｙであることを条件とし；
Ｒｅ’は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｍは、０～３から選択される整数であり；
ｎは、原子価に応じて０～８から選択される整数であり；
環Ｃｙは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルから選択され；
【化２】

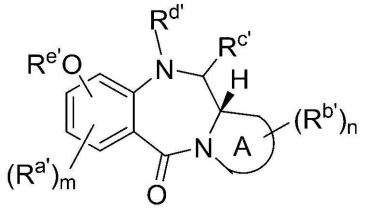
は、単結合または二重結合であり；
Ｘ’は、ハロゲンであり；
Ｘ”は、－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－であり；
Ｒは、水素またはアルキルであり；
各Ｒ^{a}”及びＲ^{b}”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）$_{r}$－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
ｄは、０～４から選択される整数であり；
ｒは、０～１の整数であり；
各Ｌ’’’は、結合またはリンカーであり、
Ｒ^{e}”は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｐは、０～４から選択される整数であり；
ＤＢＤは、ＤＮＡ結合ドメインであり；
Ｌ”は結合またはリンカーであり；かつ
Ｇｌｙは、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。

【請求項２】
各Ｌ’’’が、任意選択で１つ以上の二重結合及び／または三重結合を含む、C_{1}－C_{100}の直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和アルキレン部分である、請求項１に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項３】
各ｐ及び各ｄが独立して０～１の整数である、請求項１に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項４】
前記化合物が、式（ＶＩＩ）によって表される、請求項１に記載の薬物コンジュゲート：

【化３】



（ＶＩＩ）；

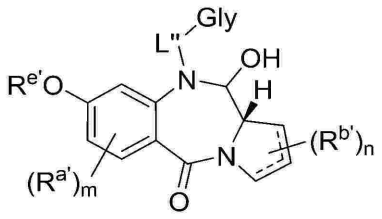
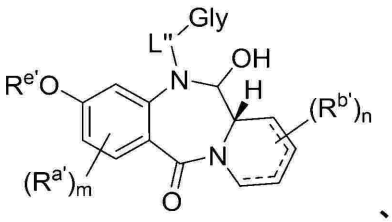
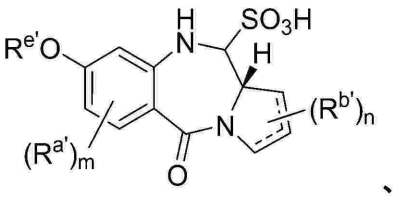
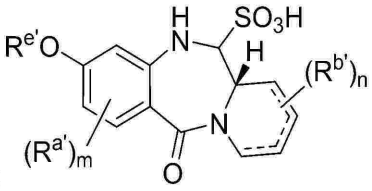
あるいは、その薬学的に許容される塩。

【請求項５】
Ａが５員から６員の複素環である、請求項１～４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６】
Ｒ^{c}’がヒドロキシルである、請求項１～５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項７】
Ｒ^{d}’が水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項１～６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項８】
Ｒ^{d}’がＬ”－Ｇｌｙである、請求項７に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項９】
請求項４に記載の薬物コンジュゲートであって、前記化合物が：
【化４】


、

、

、

または
;

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；
式中
【化５】

が、単結合または二重結合である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１０】
Ｒ^{a}’が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項１～９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１１】
２つのジェミナルＲ^{b}’が一緒になって＝ＣＨ$_{2}$を形成する、請求項１～１０のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１２】
２つのＲ^{b}’が介在原子と一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成する、請求項１～１０のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１３】
２つのＲ^{b}’が介在する原子と一緒になってアリールまたは、ヘテロアリールを完成する、請求項１２に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１４】
２つのＲ^{b}’が介在する原子と一緒になってアリールを完成する、請求項１２に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５】
Ｒ^{e}’が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１６】

Ｒｅ’が水素、Ｃ１－６アルキル、またはＣ３－１０シクロアルキルである、請求項１５に記載の薬物コンジュゲート。

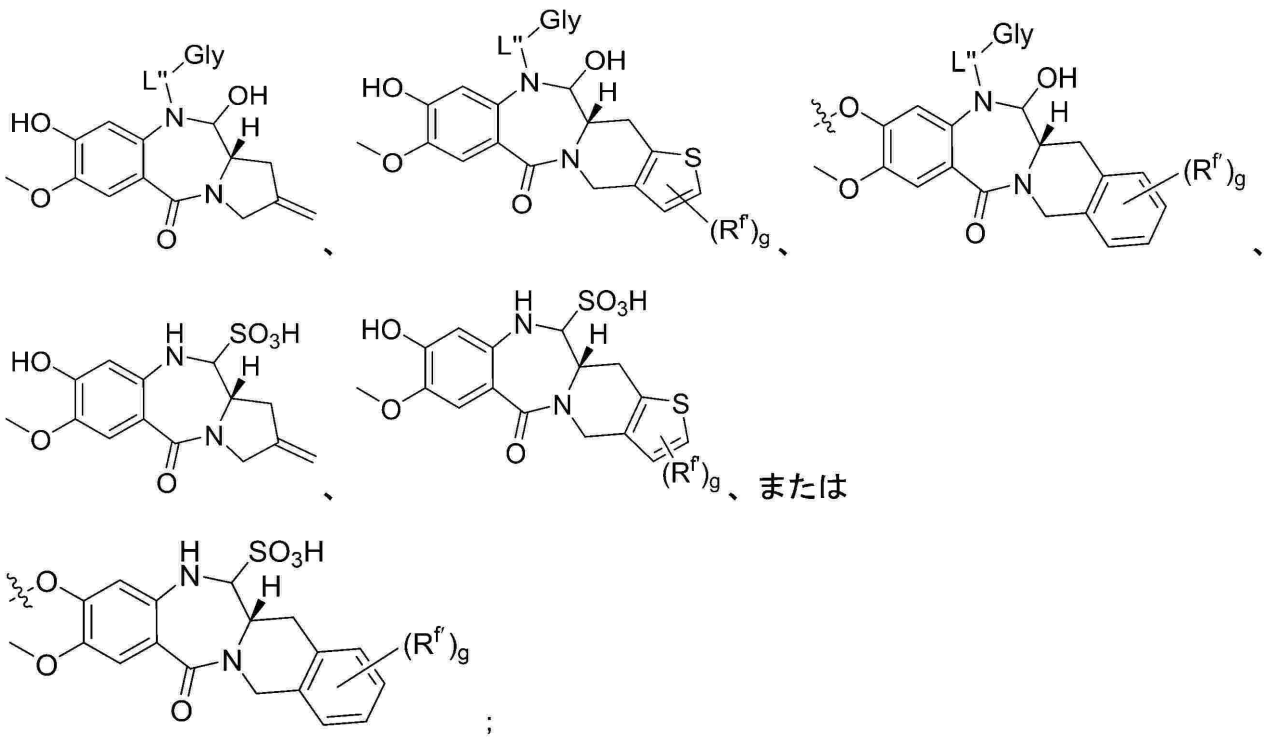
【請求項１７】

Ｒｅ’が水素である、請求項１６に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項１８】

請求項４または９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、前記化合物が：

【化６】



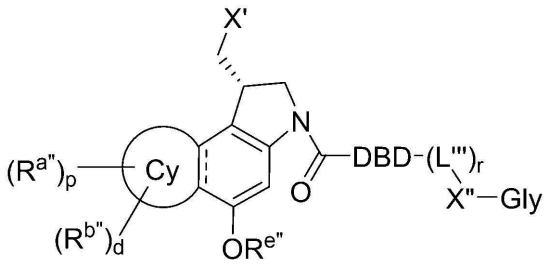
；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記薬物コンジュゲート。

【請求項１９】

請求項１に記載の薬物コンジュゲートであって、前記化合物が、式（ＶＩＩＩ）：

【化７】



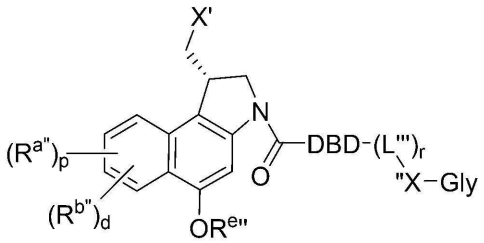
（ＶＩＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって表される、前記薬物コンジュゲート。

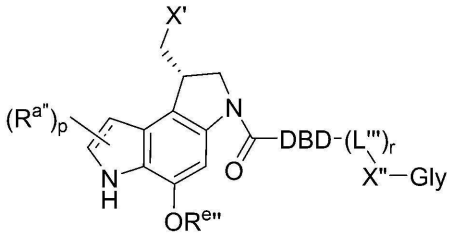
【請求項２０】

Ｃｙがフェニルである、請求項１９に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項２１】
Ｃｙがピロリジンまたはピロールである、請求項１９に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２２】
請求項１９に記載の薬物コンジュゲートであって、前記化合物が、式（ＶＩＩＩａ）または（ＶＩＩＩｂ）：
【化８】

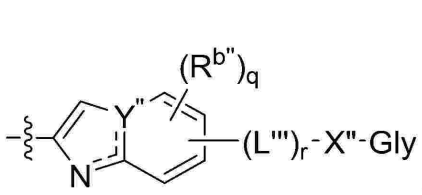
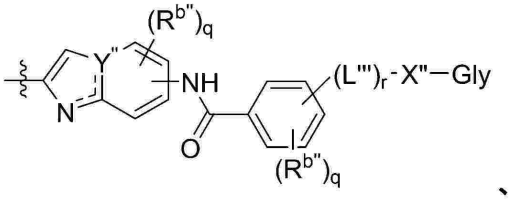
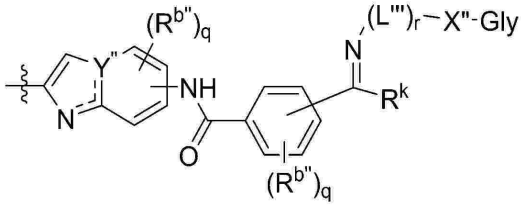
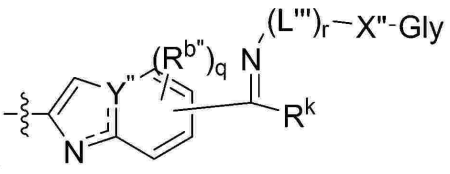


（ＶＩＩＩａ）；



（ＶＩＩＩｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって表される、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２３】
請求項１９～２２のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、前記ＤＢＤ－（Ｌ’’’）－Ｘ”－Ｇｌｙ単位が：
【化９】


、

、

、または

；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；
式中、
Ｙ”がＣまたはＮであり；
Ｘ”が－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－から選択され；

Ｒが、水素またはアルキルであり；
ｒが、０～１の整数であり；
各Ｒ^{b}”が独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）$_{r}$－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
Ｒ^{k}がアルキル、好ましくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｑが、０～３から選択される整数であり；かつ
【化１０】

10

===

が、単結合または二重結合である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２４】
請求項１９～２３のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、前記化合物が、式（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｅ）、または（ＶＩＩＩｆ）：

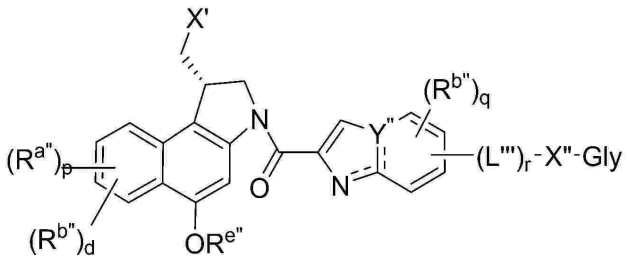
20

30

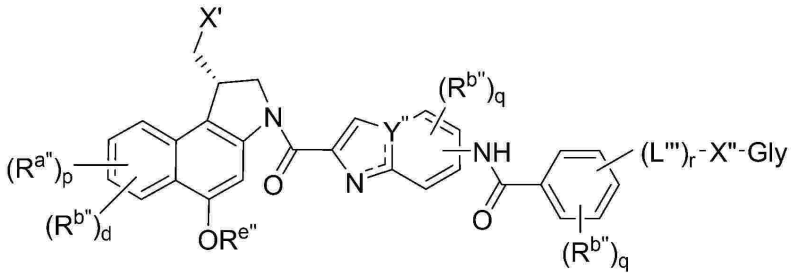
40

50

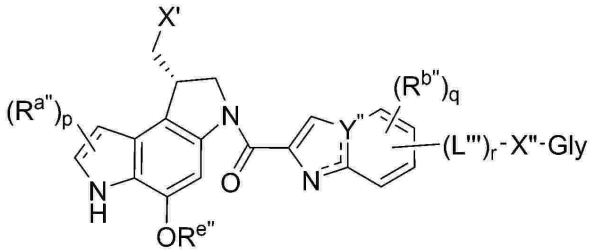
【化１１】



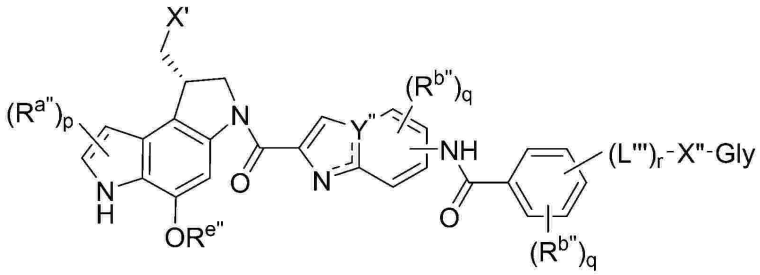
（ＶＩＩＩｃ）；



（ＶＩＩＩｄ）；



（ＶＩＩＩｅ）；



（ＶＩＩＩｆ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって表される、前記薬物コンジュゲート。

【請求項２５】

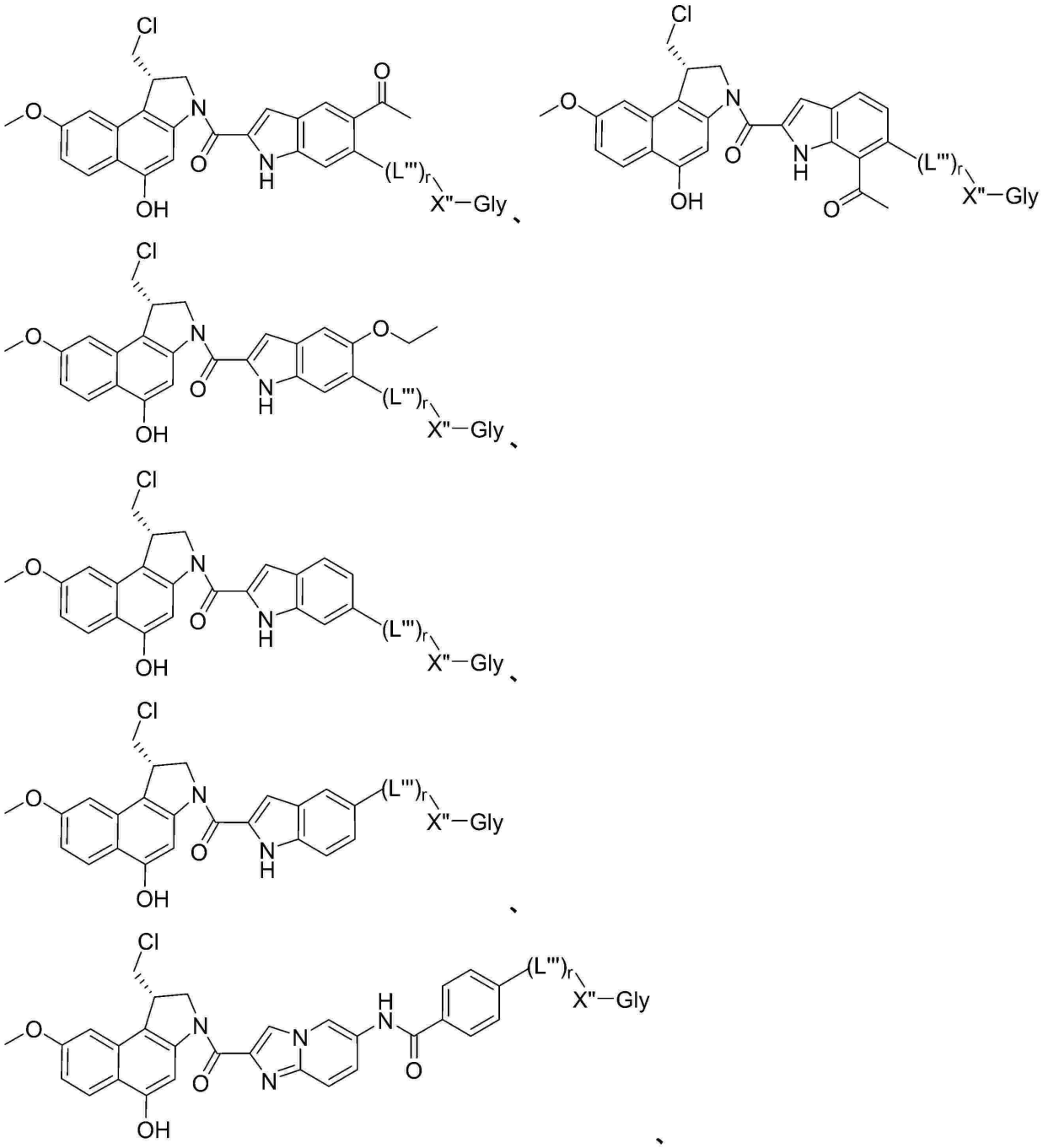
請求項１９～２４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、式中：

各Ｒ^{a}”が独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ

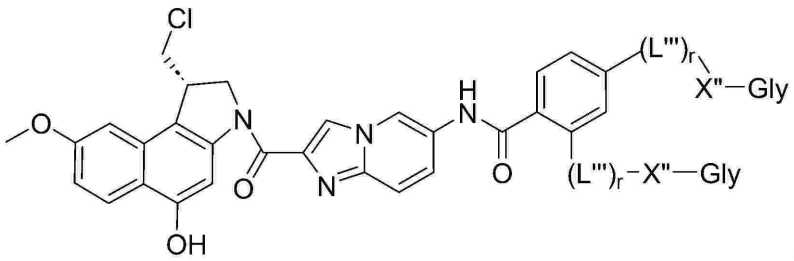
各Ｒ^{a}’が、独立してハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、または５

～１０員のヘテロアリールである、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２６】
Ｘ’がＣｌである、請求項１９～２５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２７】
Ｘ’がＢｒである、請求項１９～２６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２８】
Ｙ”がＣである、請求項１９～２７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２９】
Ｙ”がＮである、請求項１９～２７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項３０】
Ｒｅ’が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールである、請求項１９～２９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項３１】
Ｒｅ”が、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項３０に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項３２】
Ｒｅ”が水素、C_{1-6}アルキル、またはC_{3-10}シクロアルキルである、請求項３１に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項３３】
Ｒｅ’が水素である、請求項３２に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項３４】
請求項１９に記載の薬物コンジュゲートであって、前記化合物が：

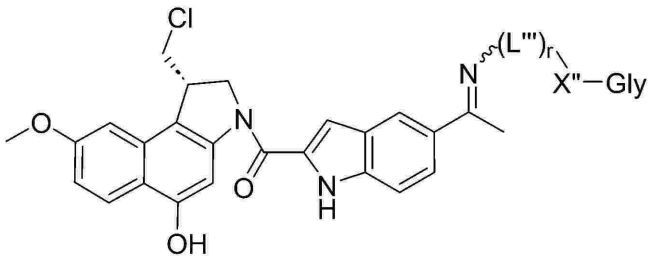
【化１２－１】



【化１２－２】



、または



；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記薬物コンジュゲート。

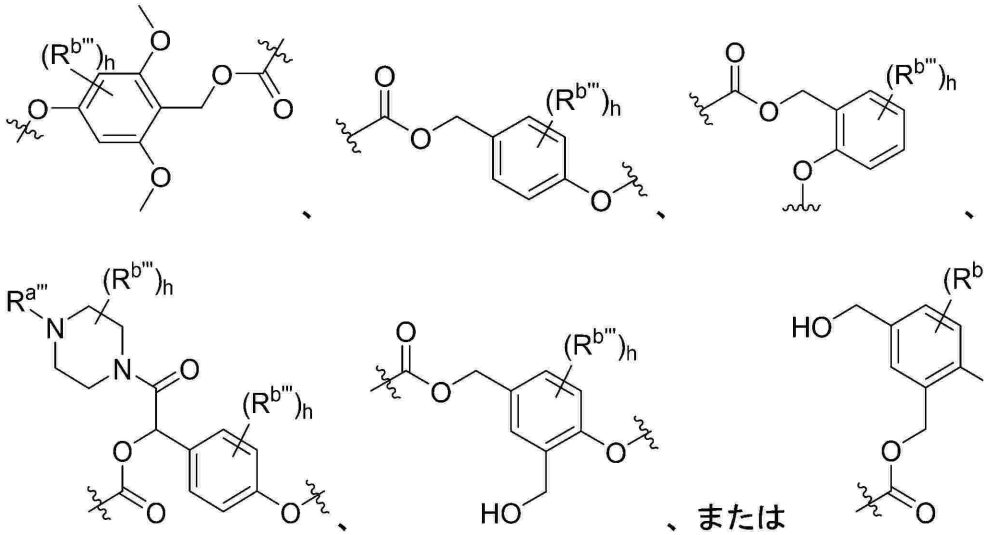
【請求項３５】

Ｌ’’’が結合である、請求項１９～３４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項３６】

請求項１９～３４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、Ｌ’’’が

【化１３】

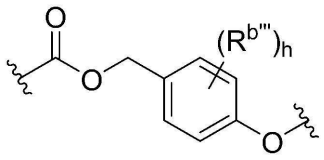


から選択されるリンカーであり；

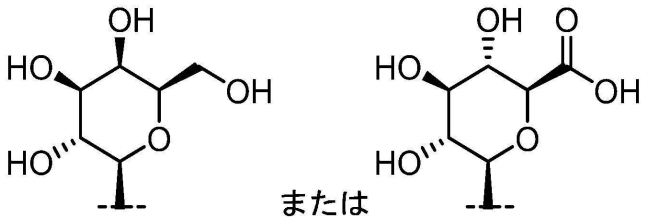
式中、

Ｒａ’’’が、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロ

アルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
各Ｒｂ’’’が独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｈが、原子価に応じて０～４から選択される整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項３７】
請求項３６に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｌ’’’が
【化１４】

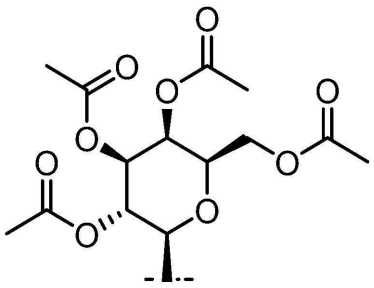
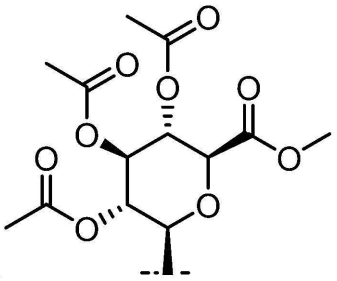


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項３８】
式中、Ｇｌｙが単糖類である、請求項１～３７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項３９】
式中、Ｇｌｙはグルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である、請求項３８に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項４０】
請求項３９に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｇｌｙが
【化１５】



であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項４１】
請求項４０に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｇｌｙが

【化１６】


、または


である、前記薬物コンジュゲート。

【請求項４２】

式中、Ｇｌｙが二糖類である、請求項１～３７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

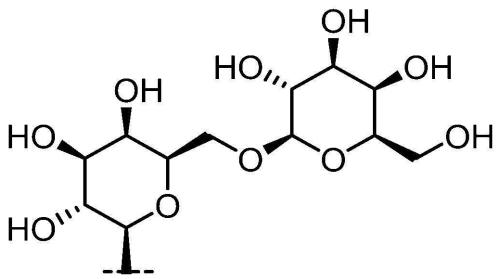
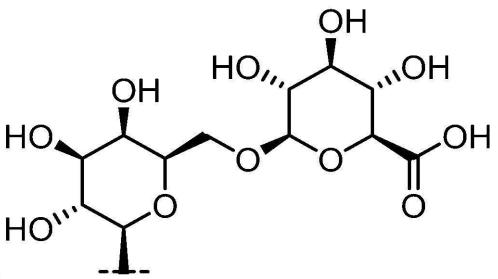
【請求項４３】

Ｇｌｙが、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である、請求項４２に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項４４】

請求項４３に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｇｌｙが

【化１７】


または


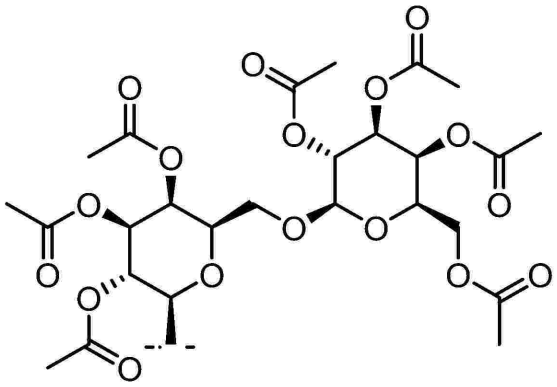
であり、

任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。

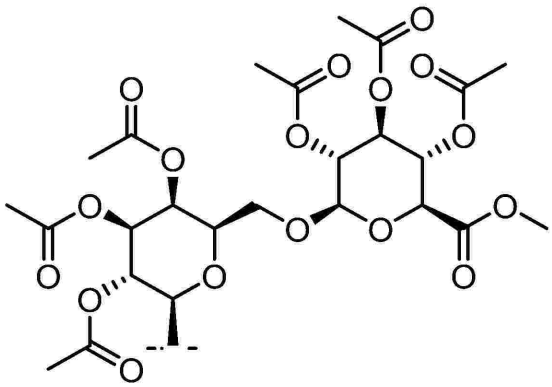
【請求項４５】

請求項４４に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｇｌｙが

【化１８】



、または



である、前記薬物コンジュゲート。

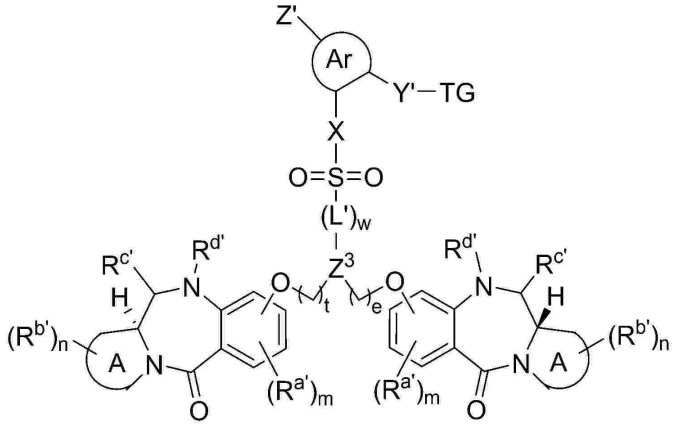
【請求項４６】

Ｘ”がアノマー位置でＧｌｙに結合している、請求項１～４５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

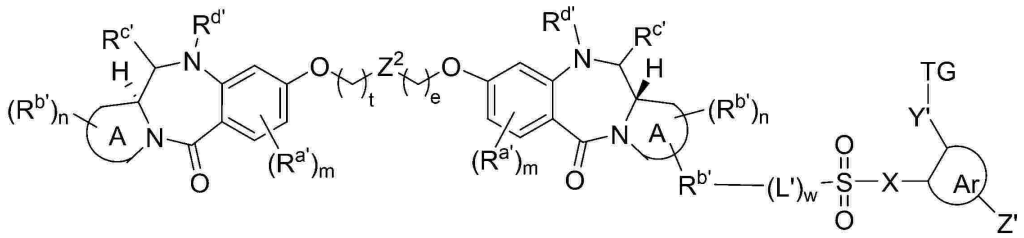
【請求項４７】

請求項１～４６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、式（ＩＸ）、（Ｘ）、または（ＸＩ）：

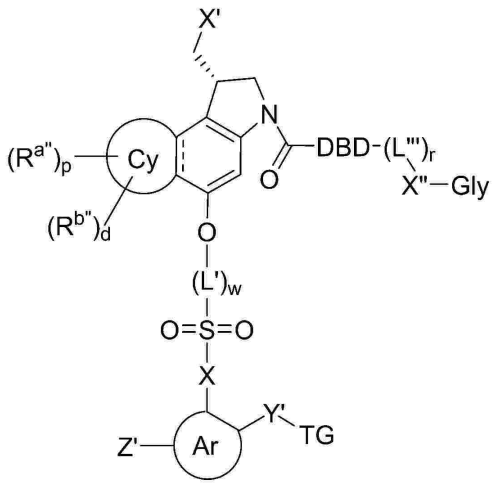
【化１９】



（ＩＸ）；



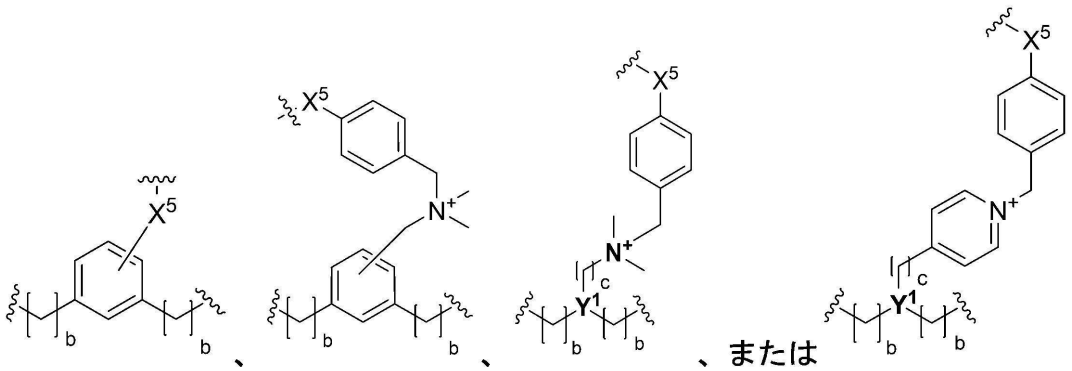
（Ｘ）；または



（ＸＩ）；

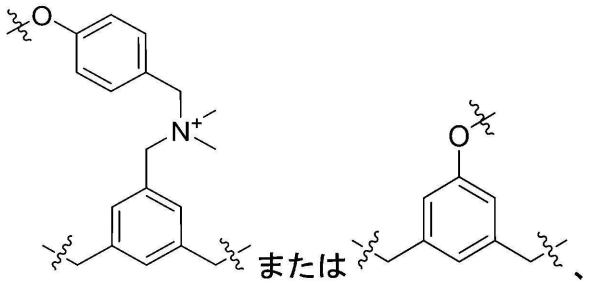
あるいは、その薬学的に許容される塩によって表され；
式中：
Ｚ’がカップリング基であり；
Ａｒが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルであり；
Ｙ’が、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－、または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｓ－であり、ｙが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され；
ＴＧが、活性化時に、ＳＯ$_{2}$と反応して（Ｑ）$_{q}$－（Ｌ’）$_{w}$を置換し、Ｘ－ＳＯ$_{2}$及びＡｒの介在原子を含む５～６員環を形成し得るＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するトリガー基

であり；
Ｘが、－Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－、または－Ｎ（Ｒ^{c}）－であり；
Ｌ’が、存在する場合、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子を介してＳＯ$_{2}$に結合するスペーサー部分であり、Ｌ’とＳＯ$_{2}$との間の結合の開裂が、活性薬剤の放出を促進するように選択され；
ｗが、０～１から選択される整数であり；
ｒが、０～１の整数であり；
Ｚ^{2}が、結合基であり；
Ｚ^{3}が、結合基であり；
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}及びＲ^{c}が、それぞれ独立して水素または低級アルキルであり；
ｙが、０～１から選択される整数であり；
ｔが、１～５の整数であり；かつ
ｅが、１～５の整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項４８】
請求項４７に記載の薬物コンジュゲートであって、Ｚ^{3}が以下：
【化２０】



から選択され；
式中、
Ｘ^{5}が、－Ｏ－または－ＮＲ^{x}－であり；
Ｙ^{1}が、ＣＲ^{y}、またはＮであり；
Ｒ^{x}及びＲ^{y}が各々独立して水素またはＣ$_{1-6}$アルキルでありｌ；
各ｂが、独立して１～３の整数であり；かつ
ｃが、１～５の整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項４９】
請求項４８に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｚ^{3}が以下：

【化２１】



から選択される、前記薬物コンジュゲート。

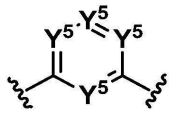
【請求項５０】

Ｚ^{2}がメチレンである、請求項４７に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項５１】

請求項４７に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ^{2}が、

【化２２】



であり、

式中：

Ｙ^{5}が、ＣＲ^{Ｙ１}またはＮであり、ただしＹ^{5}の１つのみがＮであり；

Ｒ^{Ｙ１}が、Ｈ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、または（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$（Ｒ^{Ｙ１ａ}）であり；

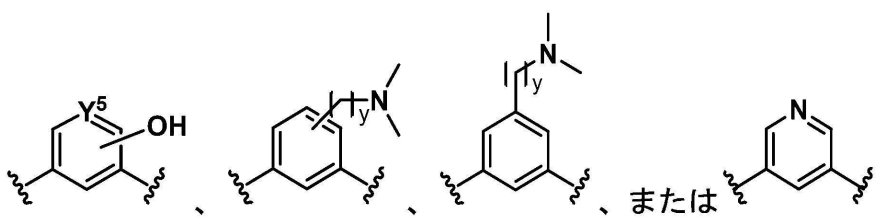
Ｒ^{Ｙ１ａ}が、アミノ（例えば、２級または３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ

ｙが、１～約１０の値を有する整数である、前記薬物コンジュゲート。

【請求項５２】

請求項５１に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ^{2}が

【化２３】

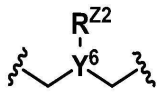


である、前記薬物コンジュゲート。

【請求項５３】

請求項４７に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ^{2}が、

【化２４】

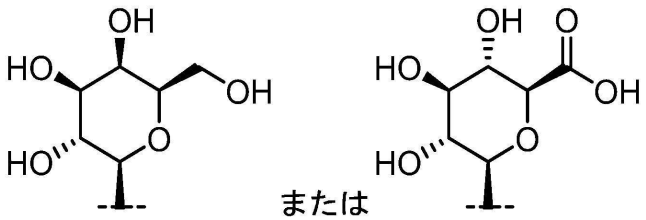


であり、
式中、
Ｙ^{6}が、ＣＲ^{Ｙ２}またはＮであり；
Ｒ^{Ｙ２}が、Ｈまたはアルキル、好ましくは低級アルキルであり；
Ｒ^{Ｚ２}が、（ＣＨ$_{2}$）$_{z}$Ｒ^{Ｚ２ａ}であり；
Ｒ^{Ｚ２ａ}が、アミノ（好ましくは３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｚが、０～約１０の値を有する整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項５４】
請求項５３に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ^{2}が
【化２５】

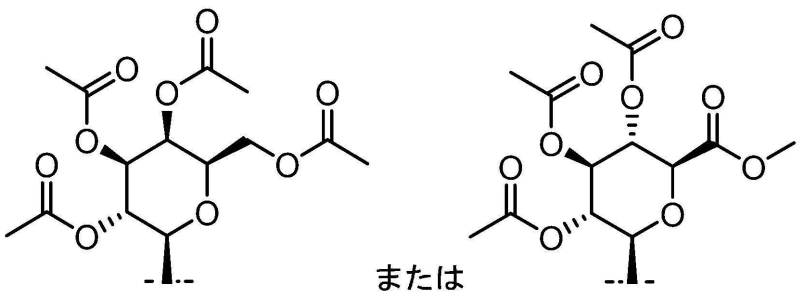


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項５５】
Ａｒがアリールである、請求項４７～５４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５６】
ＡｒがC_{6-10}アリールである、請求項５５に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５７】
Ａｒがフェニルである、請求項５６に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５８】
Ａｒがヘテロアリールである、請求項４７～５４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５９】
Ａｒが５～１０員のヘテロアリールである、請求項５８に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６０】
Ｙ’が、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－である、請求項４７～５９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６１】
Ｙ’が－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－である、請求項６０に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６２】
ｙが、０である、請求項６０または６１に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６３】
ｙが、１である、請求項６０または６１に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６４】
Ｘが－Ｏ－または－Ｎ（Ｒ^{c}）－である、請求項４７～６３のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６５】
Ｘが－Ｏ－である、請求項６４に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６６】
Ｌ’がスペーサー部分であり、かつ－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－結合（活性剤のヘテロ原子を含む）を形成する、請求項４７～６５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６７】
式中、ＴＧが単糖類である、請求項４７～６６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６８】
式中、ＴＧが、グルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である、請求項６７に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項６９】
請求項６８に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化２６】

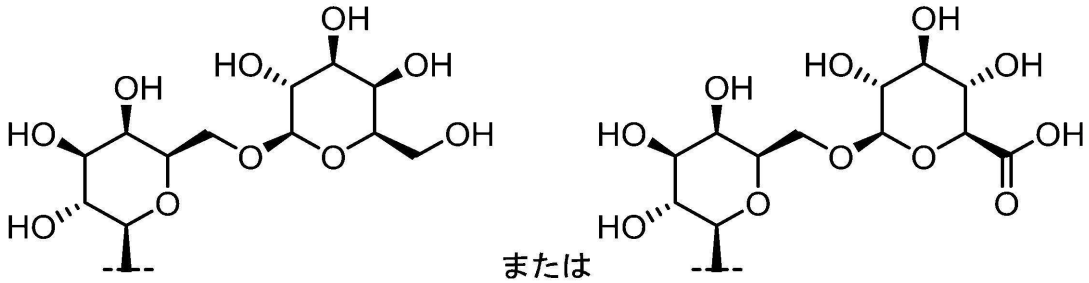


であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項７０】
請求項６９に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化２７】

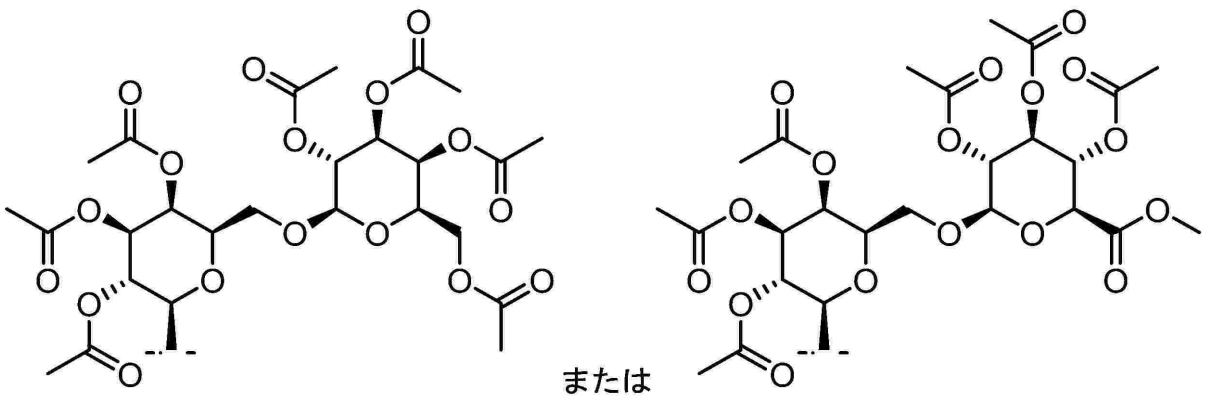


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項７１】
式中、ＴＧが二糖類である、請求項４７～６６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項７２】
ＴＧが、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である、請求項７１に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７３】
請求項７２に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化２８】

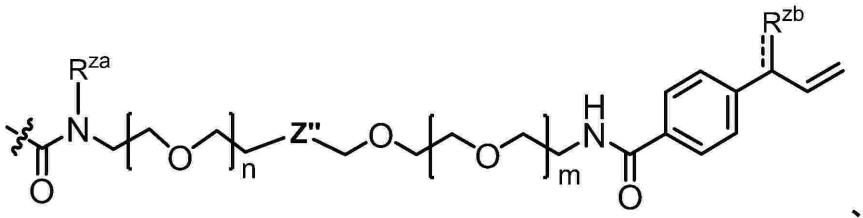


であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項７４】
請求項７３に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化２９】

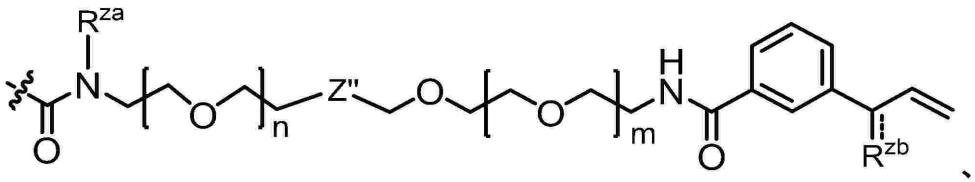


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項７５】
Ｙ’がアノマー位置でＴＧに結合している、請求項４７～７４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７６】
請求項４７～７５のいずれか１項に記載のコンジュゲートであって、式中Ｚ’が以下

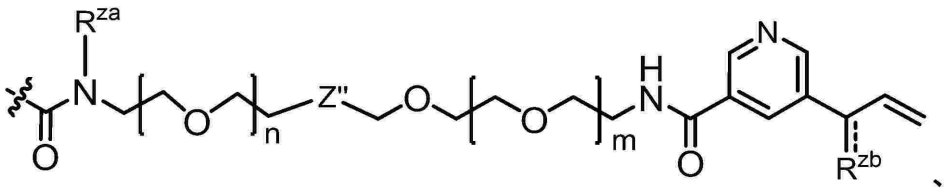
【化３０－１】



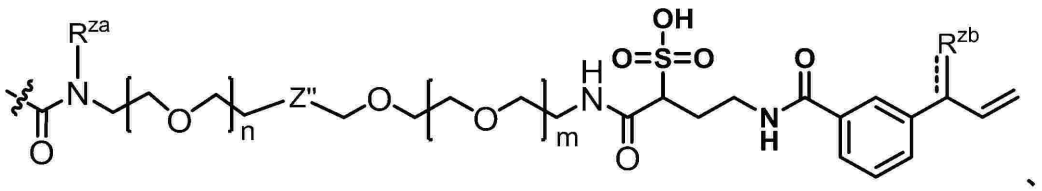
、



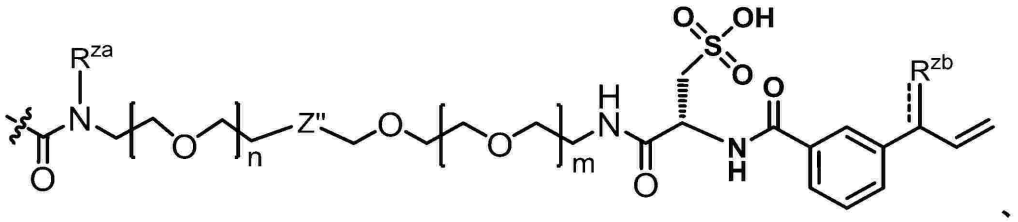
、



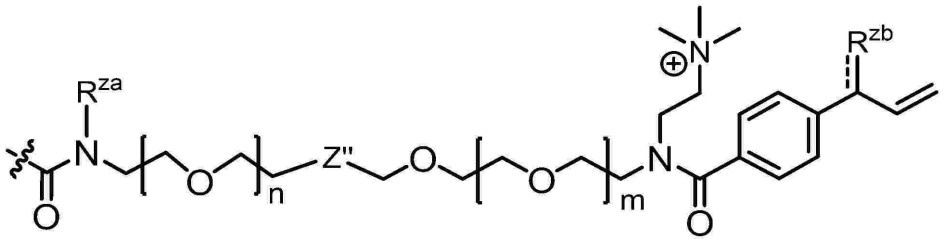
、



、

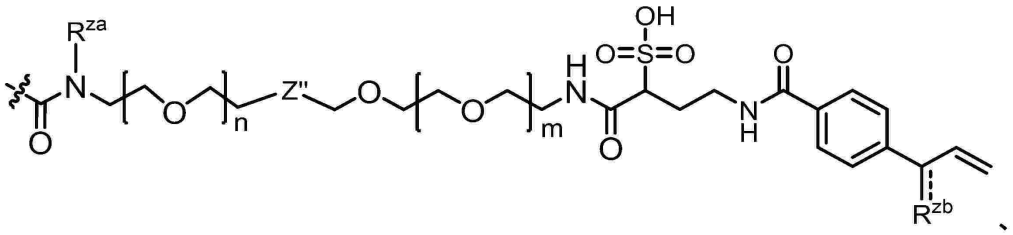


、

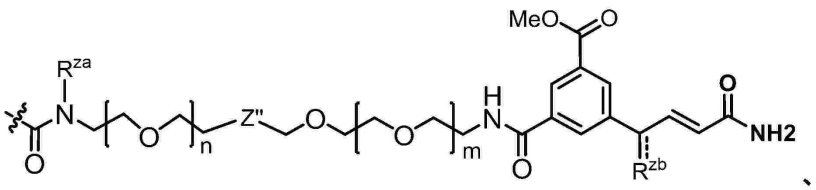


、

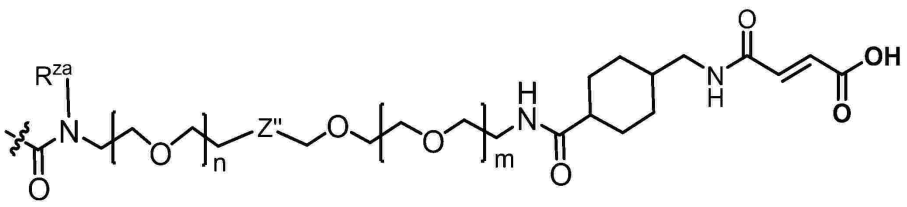
【化３０－２】



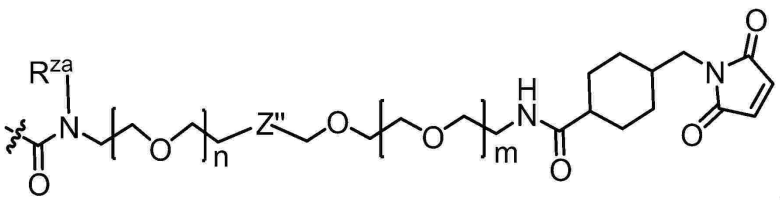
、



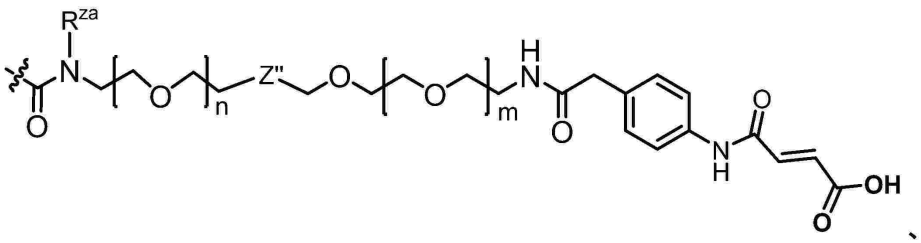
、



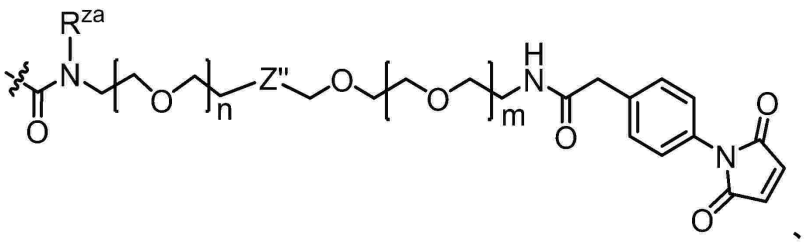
、



、

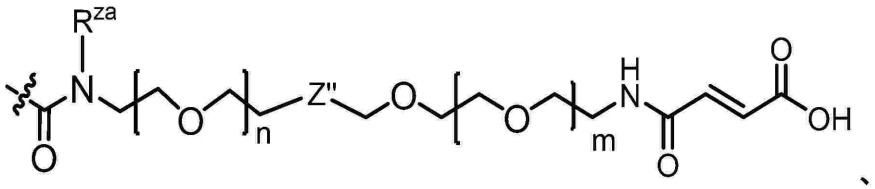


、

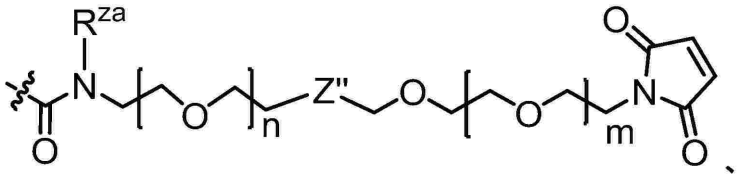


、

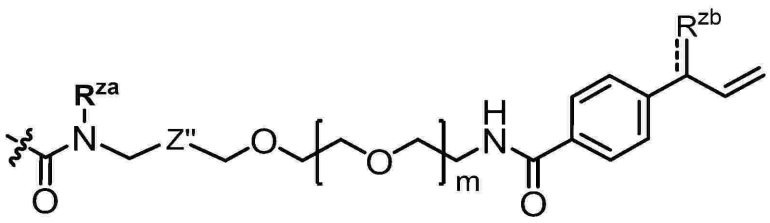
【化３０－３】



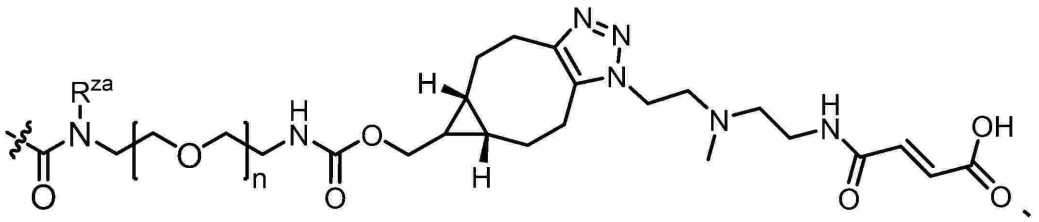
、



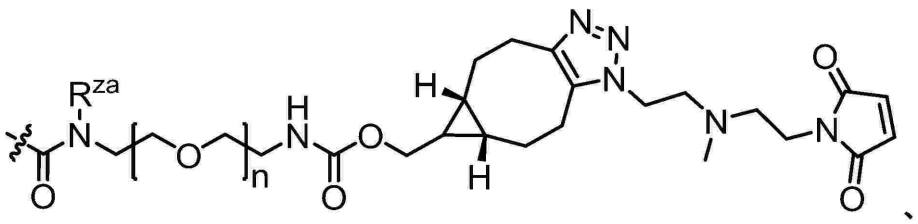
、



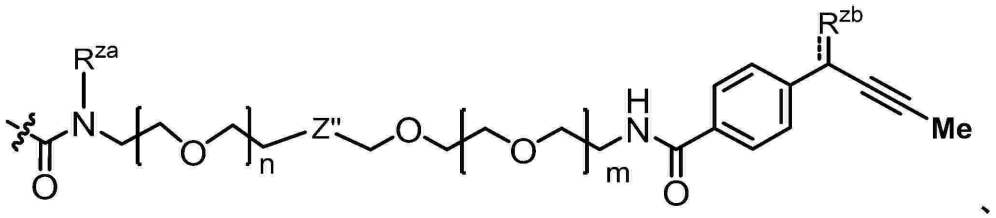
、



、

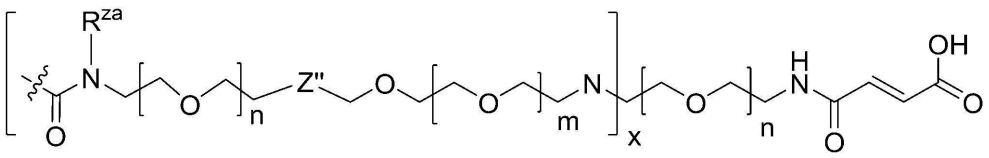


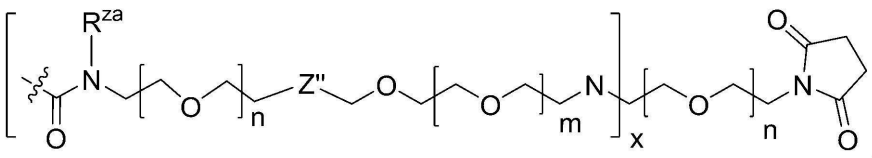
、



、

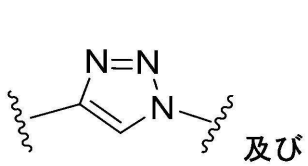
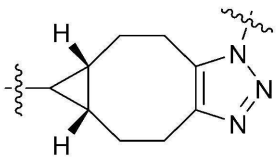
【化３０－４】


、及び


から選択され、

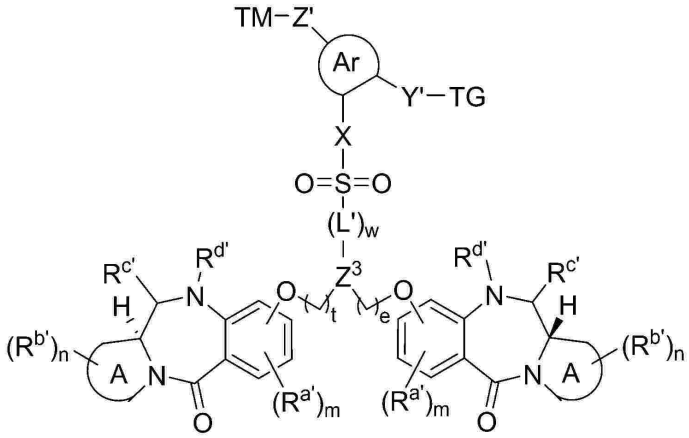
式中：
Ｒ^{za}が、Ｈまたはメチルであり；
Ｒ^{zb}が、－ＯＨ、＝Ｏ、または＝ＮＨＯＨであり；
ｍ及びｎがそれぞれ独立して１～１０の整数であり；
ｘが１～２から選択される整数であり；
【化３１】

が、単結合または二重結合であり；かつ
Ｚ”が以下
【化３２】

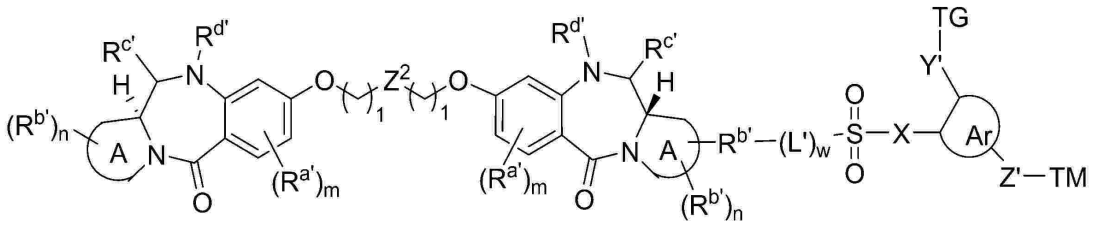

及び


から選択される、前記コンジュゲート。
【請求項７７】
請求項１～７６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート及びＴＭ（標的化部分）を含む、標的薬物コンジュゲート。
【請求項７８】
請求項７７に記載の標的薬物コンジュゲートであって、式（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）または（ＸＩＶ）：

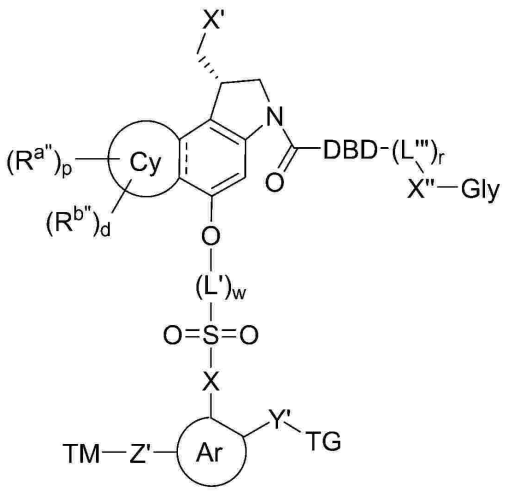
【化３３】



（ＸＩＩ）；



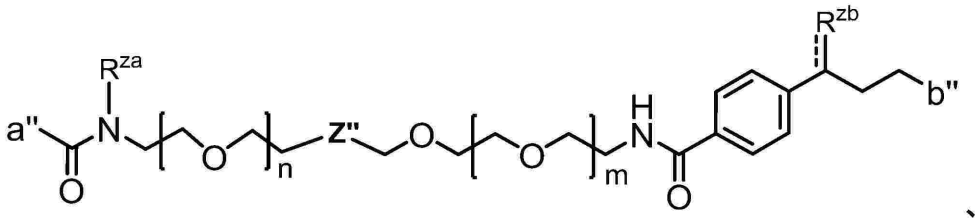
（ＸＩＩＩ）；または



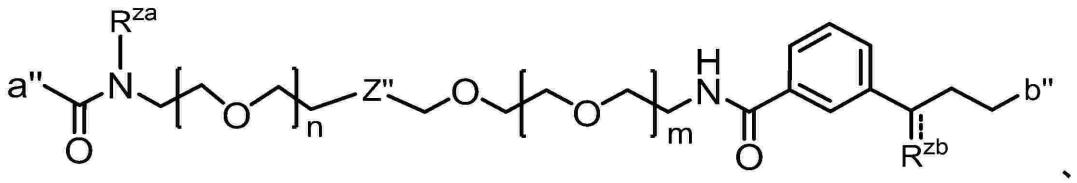
（ＸＩＶ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって表され；
式中、ＴＭが、標的化部分である、前記標的薬物コンジュゲート。
【請求項７９】
請求項７８に記載の標的薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ’が以下

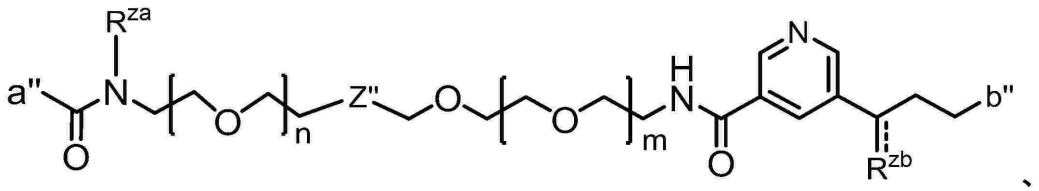
【化３４－１】



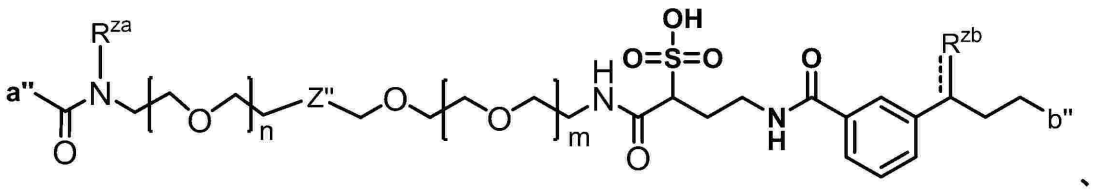
、



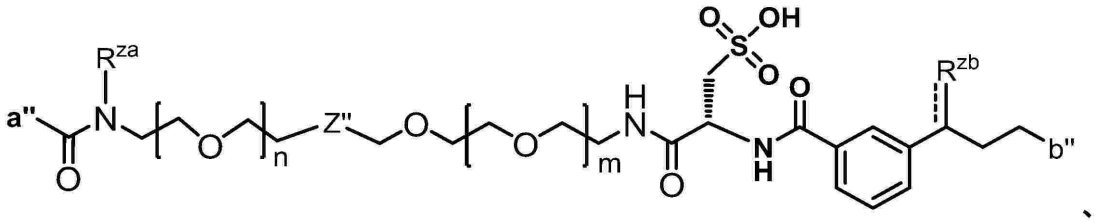
、



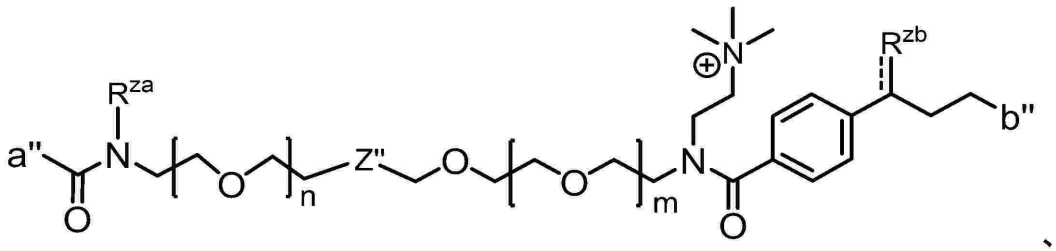
、



、

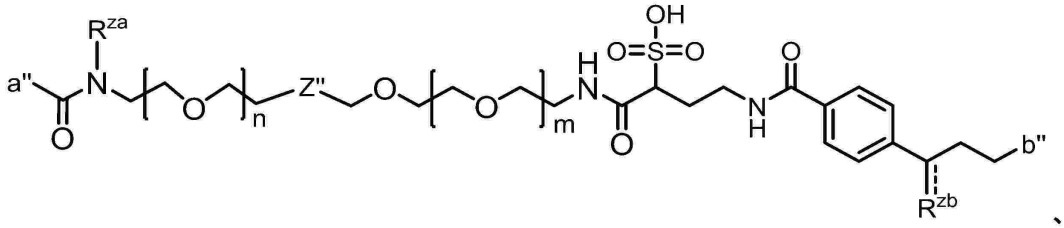


、

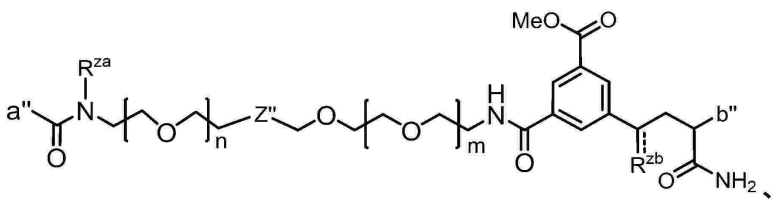


、

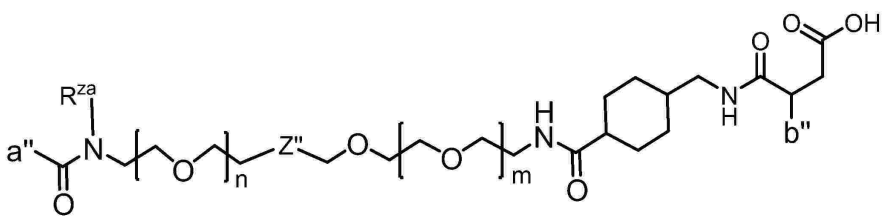
【化３４－２】



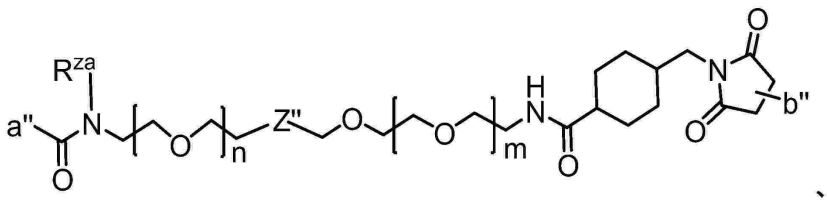
、



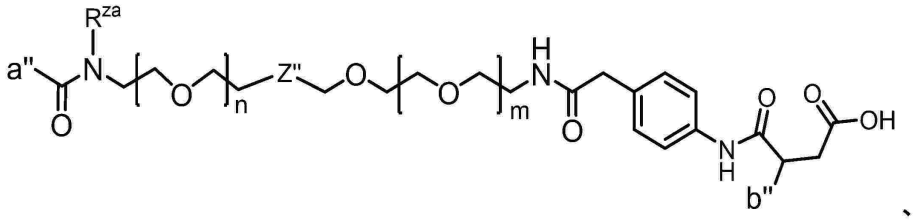
、



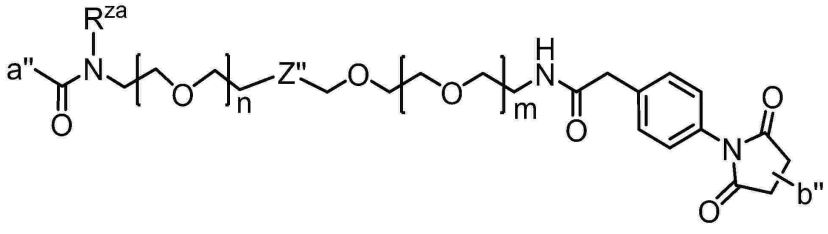
、



、

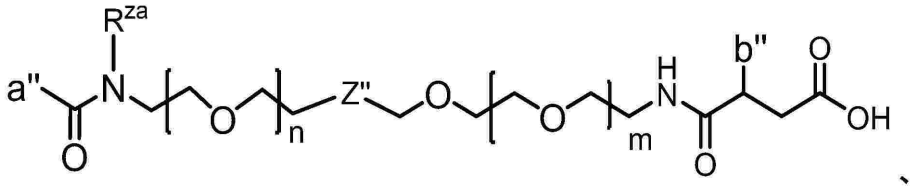


、

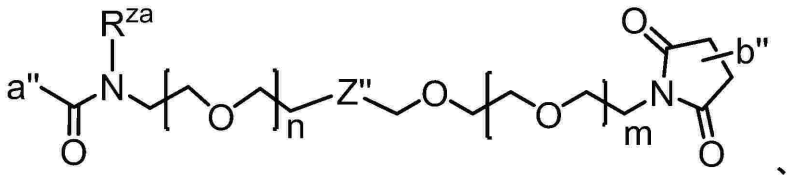


、

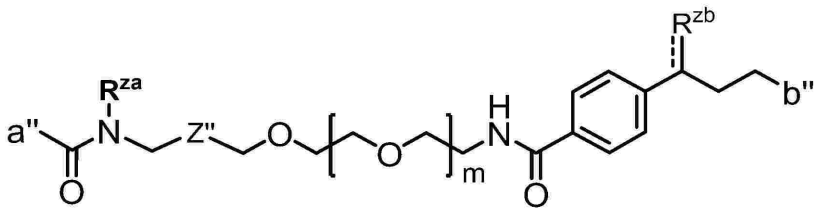
【化３４－３】



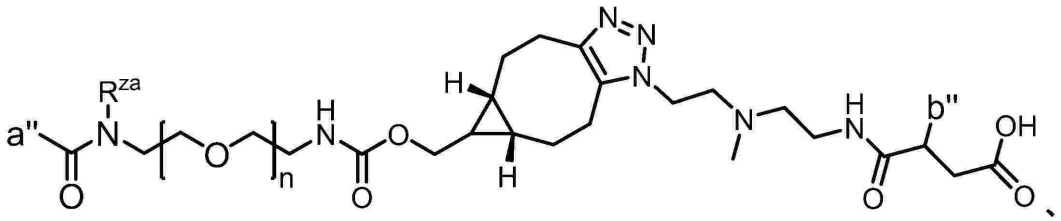
、



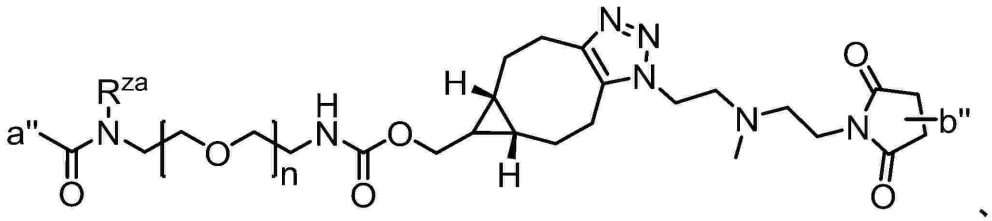
、



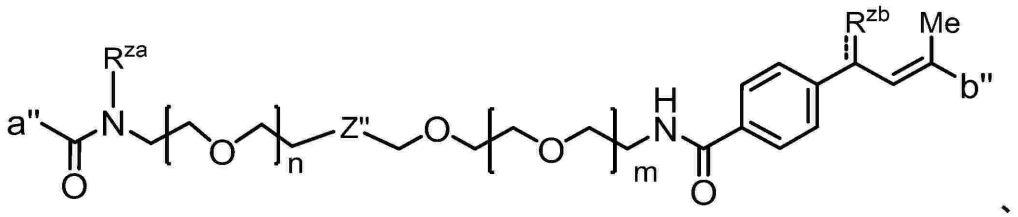
、



、

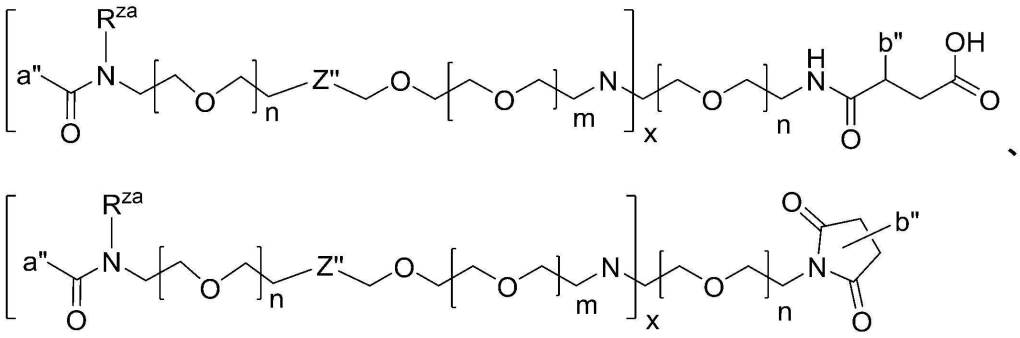


、



、

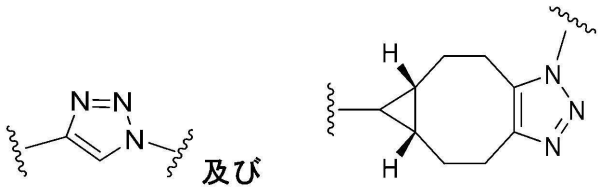
【化３４－４】



、及び

から選択され、
式中、
Ｒ^{za}が、Ｈまたはメチルであり；
Ｒ^{zb}が、－ＯＨ、＝Ｏ、または＝ＮＨＯＨであり；
ｎ及びｍがそれぞれ独立して１～１０の整数であり；
ｘが１～２から選択される整数であり；
【化３５】

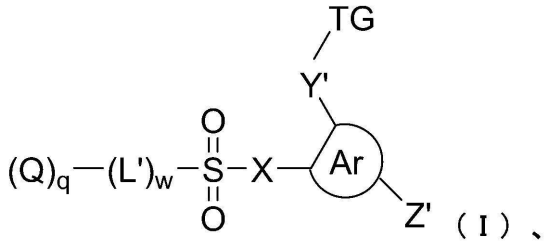
が、単結合または二重結合であり；
ａ”がＺ’と薬物コンジュゲートとの間の結合を表し；
ｂ”がＺ’とＴＭの間の結合を表し；かつ
Ｚ”が以下
【化３６】



及び

から選択される、前記標的薬物コンジュゲート。
【請求項８０】
前記ＴＭが、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原性ポリペプチドの断片、またはリペボディである、請求項７７～７９のいずれか１項に記載の標的薬物コンジュゲート。
【請求項８１】
前記ＴＭが、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、抗体断片、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾免疫グロブリン分子から選択される抗体である、請求項８０に記載の標的薬

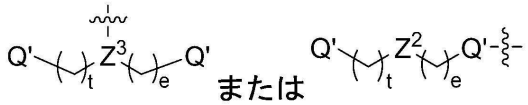
物コンジュゲート。
【請求項８２】
前記抗体が、ムロモナブ－ＣＤ３、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ（ハーセプチン）、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ－Ｉ^{131}、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セルトリズマブペゴル、ロミプロスチム、ＡＭＧ－５３１、ＣＮＴＯ－１４８、ＣＮＴＯ－１２７５、ＡＢＴ－８７４、ＬＥＡ－２９Ｙ、ベリムマブ、ＴＡＣＩ－Ｉｇ、第２世代抗ＣＤ２０、ＡＣＺ－８８５、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ペルツズマブ、ヒューマックスＣＤ２０、トレメリムマブ（ＣＰ－６７５　２０６）、チシリムマブ、ＭＤＸ－０１０、ＩＤＥＣ－１１４、イノツズマブオゾガマイシン、ＨｕＭａｘ　ＥＧＦＲ、アフリベルセプト、ＨｕＭａｘ－ＣＤ４、Ａｌａ－Ａｌａ、ＣｈＡｇｌｙＣＤ３、ＴＲＸ４、カトゥマキソマブ、ＩＧＮ１０１、ＭＴ－２０１、プレゴボマブ、ＣＨ－１４．１８、ＷＸ－Ｇ２５０、ＡＭＧ－１６２、ＡＡＢ－００１、モタビズマブ、ＭＥＤＩ－５２４、エフムグマブ、オーログラブ、ラキシバクマブ、第三世代抗ＣＤ２０、ＬＹ２４６９２９８、及びベルツズマブから選択される、請求項８０に記載の標的薬物コンジュゲート。
【請求項８３】
前記活性剤が極性基で置換されている、活性剤及び連結基を含む薬物コンジュゲート。
【請求項８４】
前記極性基が、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩から選択される、請求項８３に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８５】
請求項８３に記載の薬物コンジュゲートであって、式（Ｉ）の構造
【化３７】



（Ｉ）、

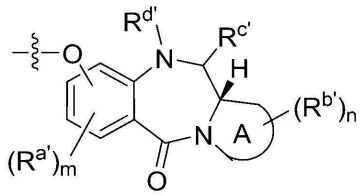
または、その薬学的に許容される塩を有し；
式中：
Ｚ’がカップリング基であり；
Ａｒが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルであり；
Ｙ’が、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－、または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｓ－であり、ｙが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され；
ＴＧが、活性化時に、ＳＯ$_{2}$と反応して（Ｑ）$_{q}$－（Ｌ’）$_{w}$を置換し、Ｘ－ＳＯ$_{2}$及びＡｒの介在原子を含む５～６員環を形成し得るＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するトリガー基であり；
Ｘが、－Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－、または－Ｎ（Ｒ^{c}）－であり；
Ｌ’が、存在する場合、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子を介してＳＯ$_{2}$に結合するスペーサー部分であり、Ｌ’とＳＯ$_{2}$との間の結合の開裂が、活性薬剤の放出を促進

するように選択され；
各Ｑが独立して、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
ｑが、１～３から選択される整数であり；
ｗ及びｙが、各々独立して、０または１であり；かつ
R^a、R^b及びR^cが、それぞれ独立して、水素もしくはC_{1-6}アルキルであるか；または２つのR^bは、それらが結合している原子と一緒になって３～５員環を完成し；
ただし、ｗが０のとき、ｑが１である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項８６】
各Ｑが独立して、糖類、硫酸塩、もしくはスルホン酸塩で置換される化学療法剤、または糖類、硫酸塩、もしくはスルホン酸塩で置換される毒素から選択される、請求項８５に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８７】
前記活性薬剤が、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される化学療法剤である、請求項８６に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８８】
各Ｑが、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される免疫調節化合物、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される抗がん剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗ウイルス剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗菌剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗真菌剤、または糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗寄生虫剤、及び糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換されるアマニチンから独立して選択される、請求項８５に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８９】
各Ｑが、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるベンゾジアゼピン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるデュオカルマイシン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるオーリスタチン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるチューブリシン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるＳＮ－３８、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるＰＮＵ、あるいは糖類、硫酸塩またはスルホン酸塩で置換されるエキサテカンから独立して選択される、請求項８６に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項９０】
請求項８９に記載の薬物コンジュゲートであって、各Ｑ’が独立して式：
【化３８】

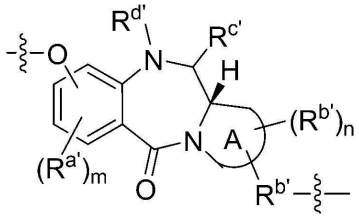


によって表され；
式中：
Z^2が、結合基であり；
Z^3が、結合基であり；
ｔが、１～５の整数であり；
ｅが、１～５の整数であり；かつ
各Ｑ’が独立して修飾されたベンゾジアゼピンである、前記薬物コンジュゲート。
【請求項９１】
請求項９０に記載の薬物コンジュゲートであって、各Ｑ’が独立して式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）：

【化３９】



（ＩＩａ）；または

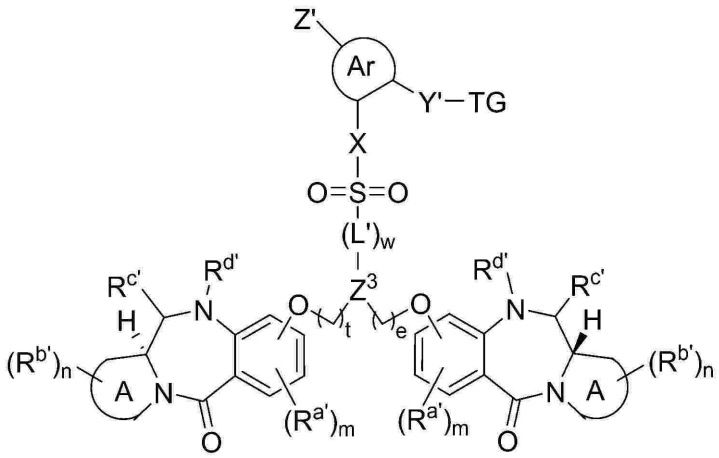


（ＩＩｂ）；

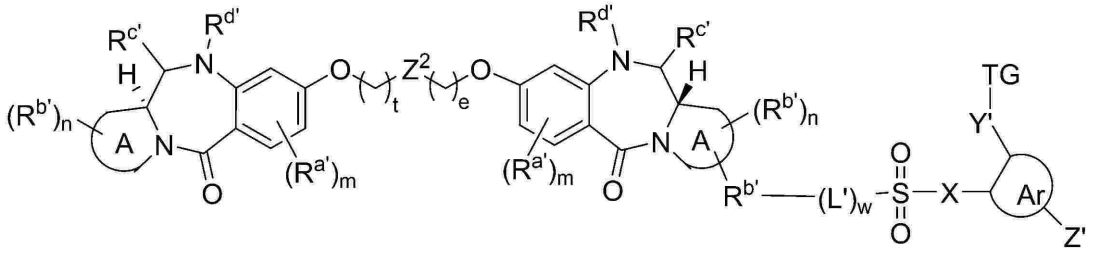
あるいは、その薬学的に許容される塩によって表され；
式中：
各Ａは複素環であり；
各Ｒ^{a}’は、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル（好ましくは低級アルキル）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、または複素環、好ましくは５員環または６員環であり；任意選択で、１つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環に縮合されるかまたはそれで置換され；
各Ｒ^{b}’は、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、または複素環、好ましくは５員環または６員環であり；任意選択で、１つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環に縮合するか、またはそれで置換され；
２つのジェミナルＲ^{b}’が任意選択で一緒になってオキソもしくは＝ＣＨ$_2$を形成するか；あるいは、２つのＲ^{b}’が、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ、任意選択で１つ以上のＲ^{f}’で置換され、
各Ｒ^{f}’が独立してハロゲン、ヒドロキシル、－Ｏ－Ｇｌｙ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、カルボキシル、アミノ、アミノアルキル（－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｍｅ）、または－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｍｅ）$_2$）、アリール、または、ヘテロアリールであり；
Ｒ^{c}’が、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；
Ｒ^{d}’が、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ただし、少なくとも１つのＲ^{c}’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲ^{d}’が－Ｌ”－Ｇｌｙであることを条件とし；
Ｌ”が結合またはリンカーであり；
ｍが、０～３から選択される整数であり；
ｎが、原子価に応じて０～８から選択される整数であり；かつ
Ｇｌｙはグリコシルであり、好ましくはＧｌｙは、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である、前記薬物コンジュゲート。

【請求項９２】
請求項９０または９１に記載の薬物コンジュゲートであって、前記薬物コンジュゲートが、式（ＩＩＩａ）または（ＩＩＩｂ）：

【化４０】



（ＩＩＩａ）；または



（ＩＩＩｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって表される、前記薬物コンジュゲート。

【請求項９３】

Ａが５員から６員の複素環である、請求項９０～９２のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９４】

式中、Ｒ^{c}’がヒドロキシルである、請求項９０～９３のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９５】

Ｒ^{c}’がスルホン酸塩または硫酸塩である、請求項９０～９３のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９６】

Ｒ^{d}’が－Ｌ”－ＧｌｙＧｌｙである、請求項９０～９３のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

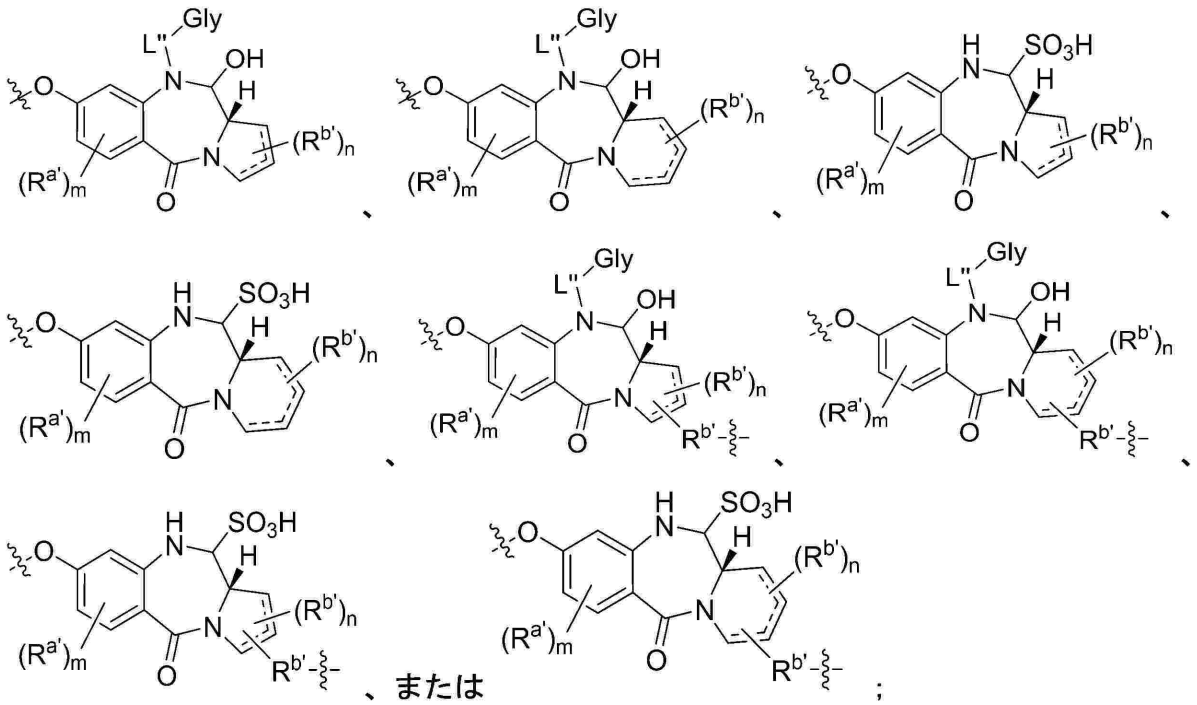
【請求項９７】

Ｒ^{d}’が水素である、請求項９０～９３のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９８】

請求項９０に記載の薬物コンジュゲートであって、各Ｑ’が独立して以下：

【化４１】



【化４２】

が、単結合または二重結合である、前記薬物コンジュゲート。

【請求項９９】

式中、$R^{a'}$が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項９０～９８のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項１００】

１つの$R^{b'}$がアルキルであるか、または２つのジェミナル$R^{b'}$が一緒になってアルケニル基を形成する、請求項９０～９９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

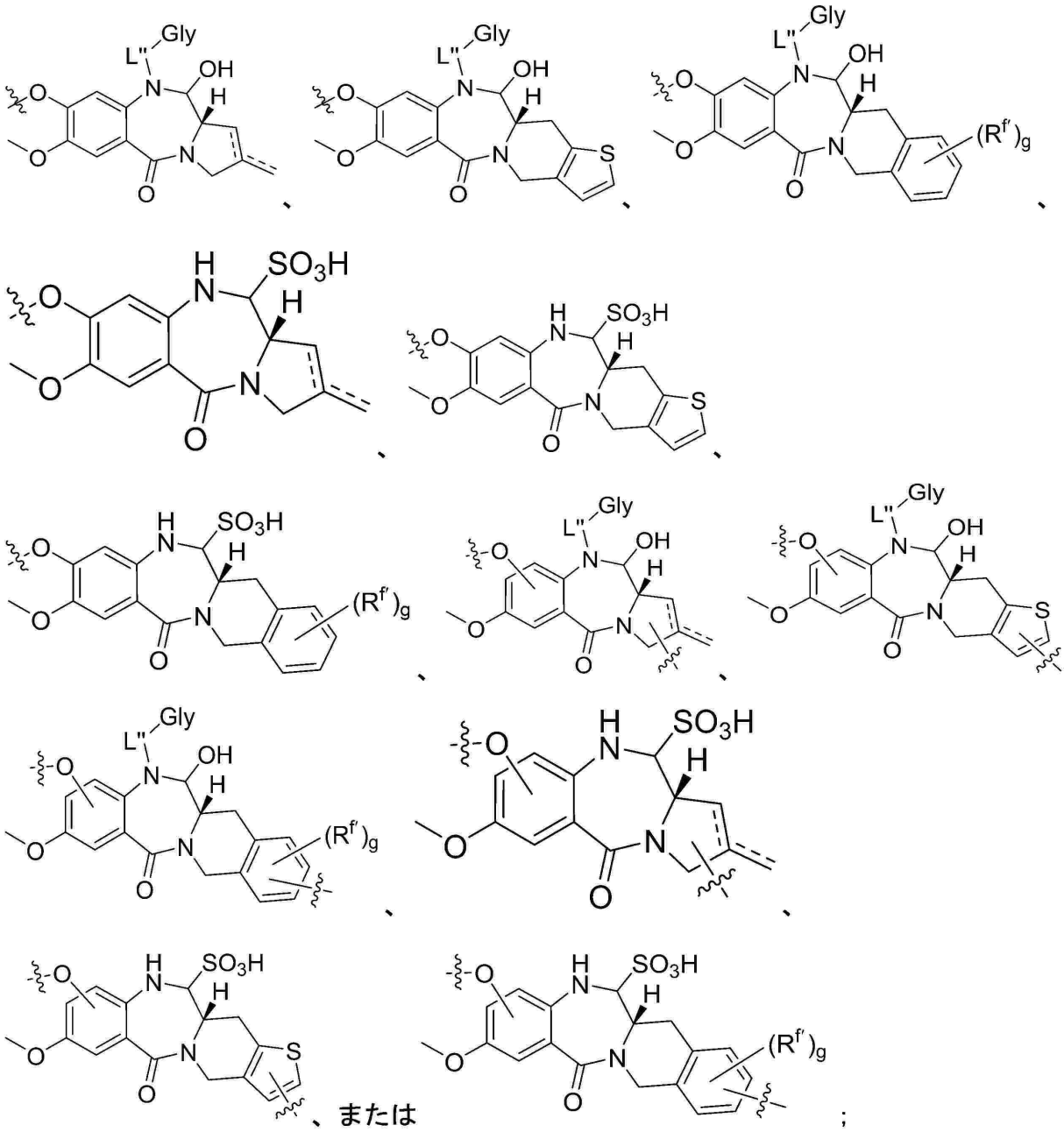
【請求項１０１】

２つの$R^{b'}$が、介在する原子と一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；好ましくは、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で１つ以上の$R^{f'}$で置換される６員のアリールまたは、ヘテロアリールである、請求項９０～９９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項１０２】

式中、２つの$R^{b'}$が、介在する原子と一緒になって、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；好ましくは、前記アリールまたは、ヘテロアリールは、任意選択で１つ以上の$R^{f'}$で置換される６員のアリールまたは、ヘテロアリールである、請求項１０１に記載の薬物コンジュゲート。

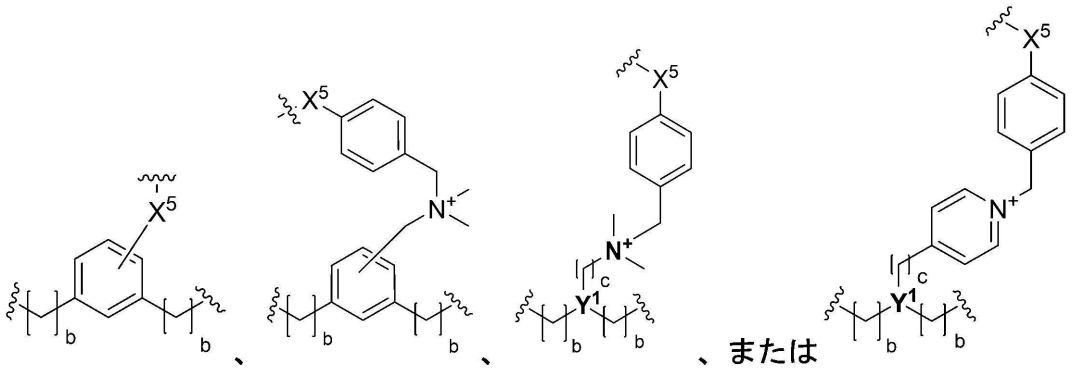
【請求項１０３】
２つのＲ^{b}’が介在する原子と一緒になってアリールを完成する、請求項１０１に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０４】
２つのＲ^{b}’が介在する原子と一緒になってヘテロアリールを完成する、請求項１０１に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０５】
請求項９０または９８に記載の薬物コンジュゲートであって、各Ｑ’が独立して以下：
【化４３】



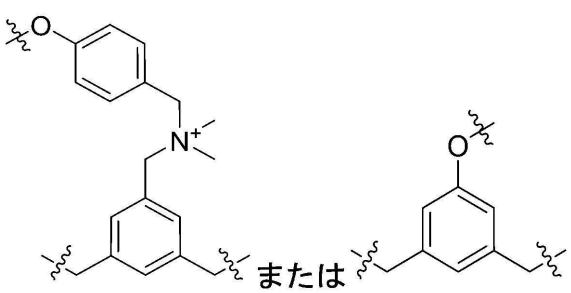
あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；
式中

【化４４】

が、単結合または二重結合であり；かつ
式中、ｇが０～４の整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１０６】
請求項９０～１０５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ^{3}が以下：
【化４５】

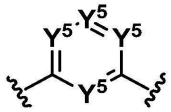


から選択され；
式中：
Ｘ^{5}が、－Ｏ－または－ＮＲ^{x}－であり；
Ｙ^{1}が、ＣＲ^{y}、またはＮであり；
Ｒ^{y}が、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり；
各ｂが、独立して１～３の整数であり；かつ
ｃが、１～５の整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１０７】
請求項１０６に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｚ^{3}が以下：
【化４６】

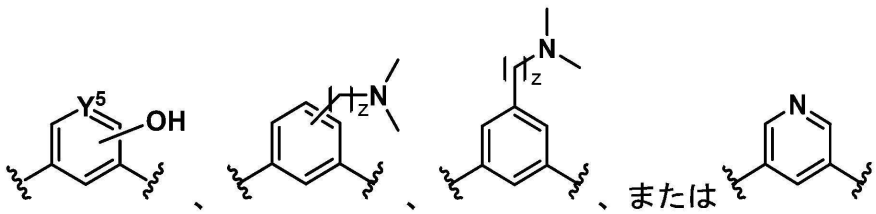


から選択される、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１０８】

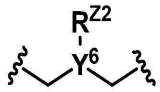
Ｚ２がメチレンである、請求項９０～１０５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０９】
請求項９０～１０５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ２が
【化４７】



であり、式中：
Ｙ５が、ＣＲＹ１またはＮであり、ただしＹ５の１つのみがＮであり；
ＲＹ１が、Ｈ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、または（ＣＨ２）ｙ（ＲＹ１ａ）であり；
ＲＹ１ａが、アミノ（例えば、２級または３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｚが、１～約１０の値を有する整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１１０】
請求項１０９に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ２が、
【化４８】

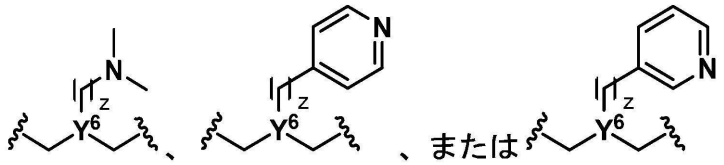


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１１１】
請求項９０～１０５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ２が
【化４９】

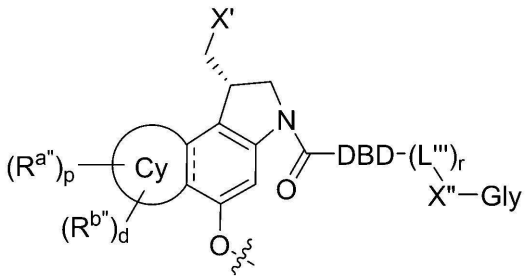


であり、式中：
Ｙ６が、ＣＲＹ２またはＮであり；
ＲＹ２が、Ｈまたはアルキル、好ましくは低級アルキルであり；
ＲＺ２が、（ＣＨ２）ｚＲＺ２ａであり；
ＲＺ２ａが、アミノ（好ましくは３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｚが、０～約１０の値を有する整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１１２】

請求項１１１に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Z^2が、
【化５０】



である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１１３】
請求項８９に記載の薬物コンジュゲートであって、各Ｑが独立して式（ＩＶ）：
【化５１】



（ＩＶ）；
あるいは、その薬学的に許容される塩であり；
式中：
環Ｃｙが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルから選択され；
【化５２】

が、単結合または二重結合であり；
Ｘ’が、ハロゲンであり；
Ｘ”が－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－から選択され；
各R^{a}”及びR^{b}”が独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
ｐが、０～４から選択される整数であり；
ｄが、０～４から選択される整数であり；
ｒが、０～１の整数であり；
ＤＢＤが、ＤＮＡ結合ドメインであり；
各Ｌ’’’が、結合またはリンカーであり、かつ
Ｇｌｙが、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。
【請求項１１４】

各Ｌ’’’が、任意選択で１つ以上の二重結合及び／または三重結合を含む、１６－Ｃ１００の直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和アルキレン部分である、請求項１１３に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項１１５】

各ｐ及び各ｄが独立して０～１の整数である、請求項１１３に記載の薬物コンジュゲート。

【請求項１１６】

Ｃｙがフェニルである、請求項１１３に記載の薬物コンジュゲート。

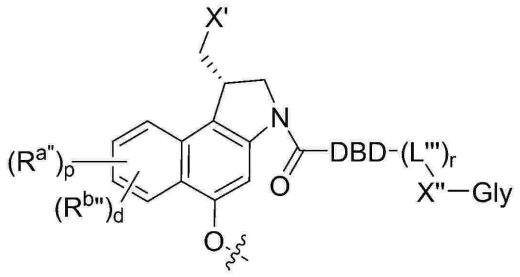
【請求項１１７】

Ｃｙがピロリジンまたはピロールである、請求項１１３に記載の薬物コンジュゲート。

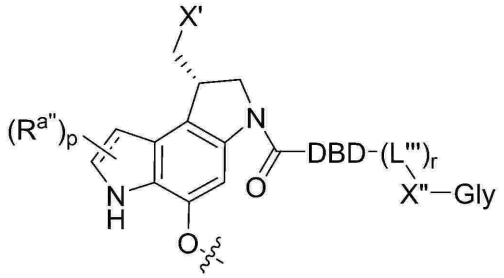
【請求項１１８】

請求項１１３～１１７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、各Ｑが独立して（ＩＶａ）または（ＩＶｂ）の基：

【化５３】



（ＩＶａ）；



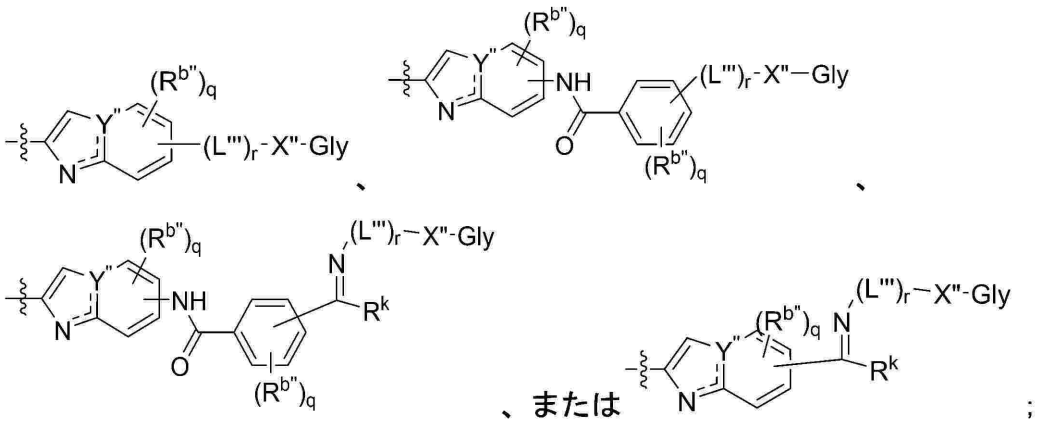
（ＩＶｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩である、前記薬物コンジュゲート。

【請求項１１９】

請求項１１３～１１８のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、前記ＤＢＤ－（Ｌ’’’）－Ｘ”－Ｇｌｙ単位が：

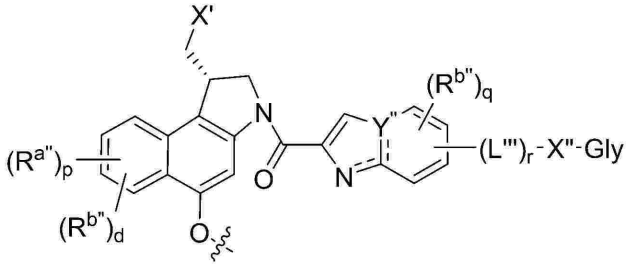
【化５４】



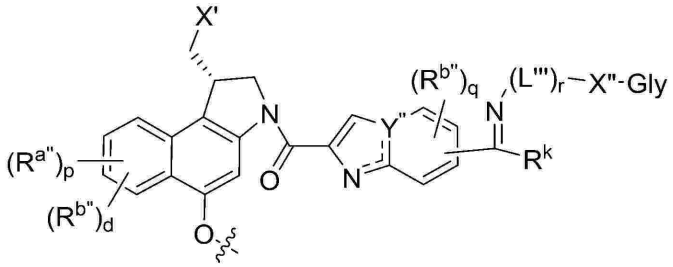
あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；
式中：
Ｙ”がＣまたはＮであり；
Ｘ”が－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－から選択され；
Ｒが、水素またはアルキルであり；
各Ｒ^{b}”が独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）$_{r}$－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
Ｒ^{k}が、アルキルまたはヒドロキシアルキル、好ましくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｑが、０～３から選択される整数であり；かつ
【化５５】

が、単結合または二重結合である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１２０】
求項１１９に記載の薬物コンジュゲートであって、各Ｑが独立して、式（ＩＶｃ）、（ＩＶｄ）、（ＩＶｅ）、（ＩＶｆ）、（ＩＶｇ）、（ＩＶｈ）、（ＩＶｉ）、または（ＩＶｊ）の群：

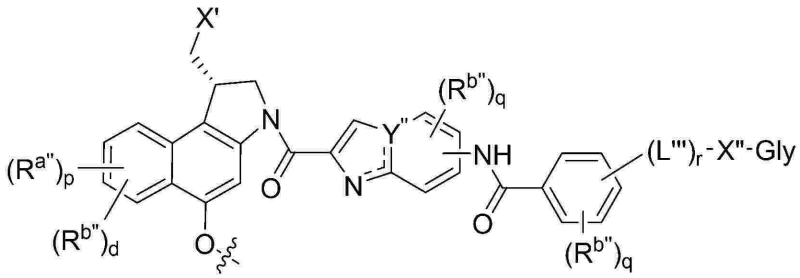
【化５６－１】



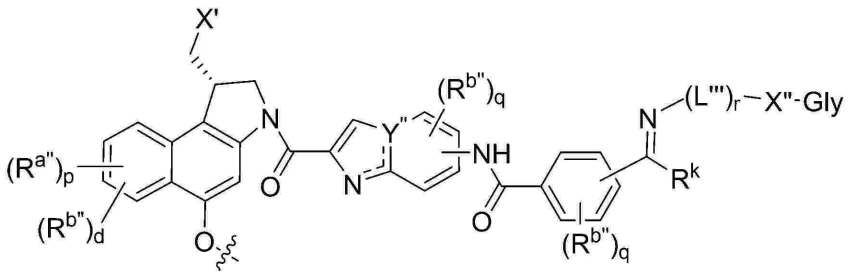
（ＩＶｃ）；



（ＩＶｄ）；

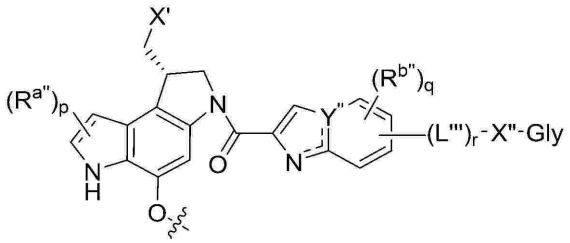


（ＩＶｅ）；

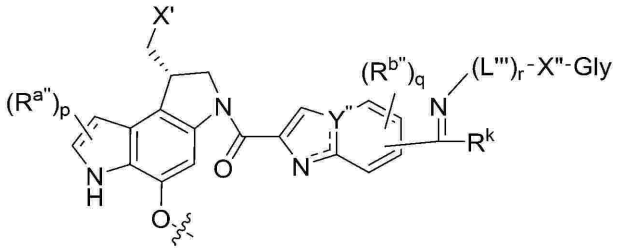


（ＩＶｆ）；

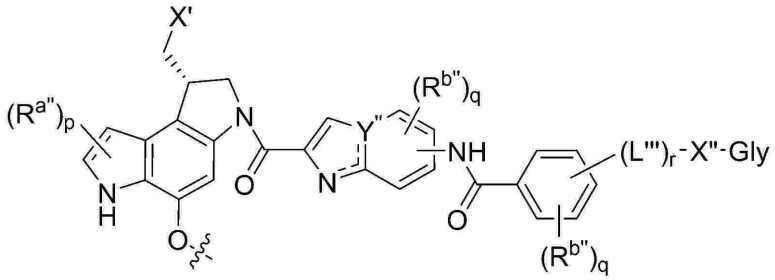
【化５６－２】



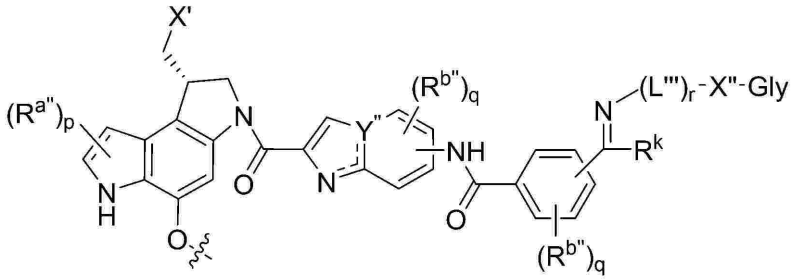
（ＩＶｇ）；



（ＩＶｈ）；



（ＩＶｉ）；



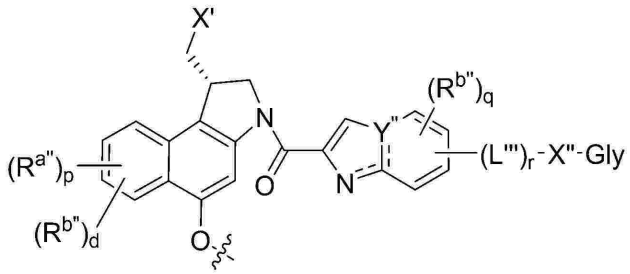
（ＩＶｊ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記薬物コンジュゲート。

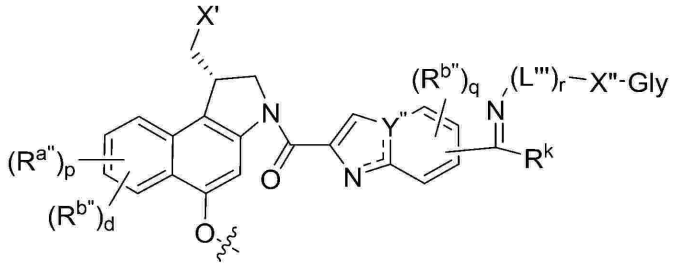
【請求項１２１】

請求項１２０に記載の薬物コンジュゲートであって、各Ｑが独立して、式（ＩＶｃ）、（ＩＶｄ）、（ＩＶｅ）、または（ＩＶｆ）の群：

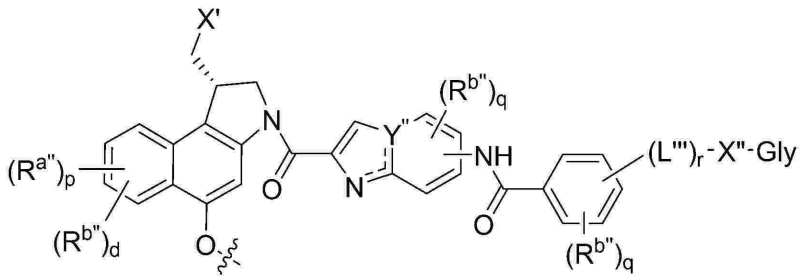
【化５７】



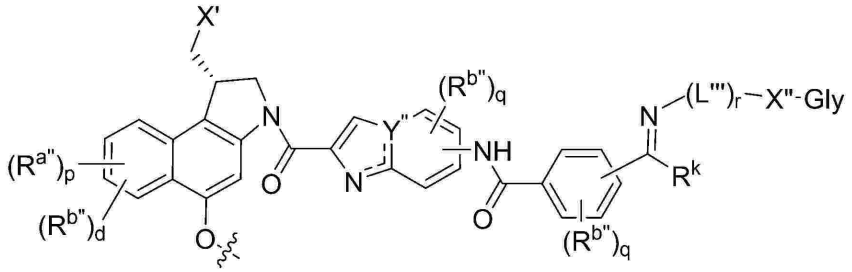
（ＩＶｃ）；



（ＩＶｄ）；



（ＩＶｅ）；



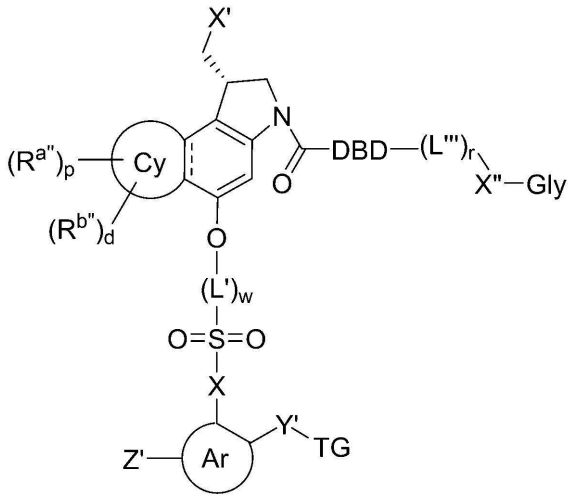
（ＩＶｆ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記薬物コンジュゲート。

【請求項１２２】

請求項１１３または１２１のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、前記薬物コンジュゲートが、式（Ｖ）：

【化５８】



（Ｖ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される、前記薬物コンジュゲート。

【請求項１２３】

Ｃｙがフェニルである、請求項１２２に記載の薬物コンジュゲート。

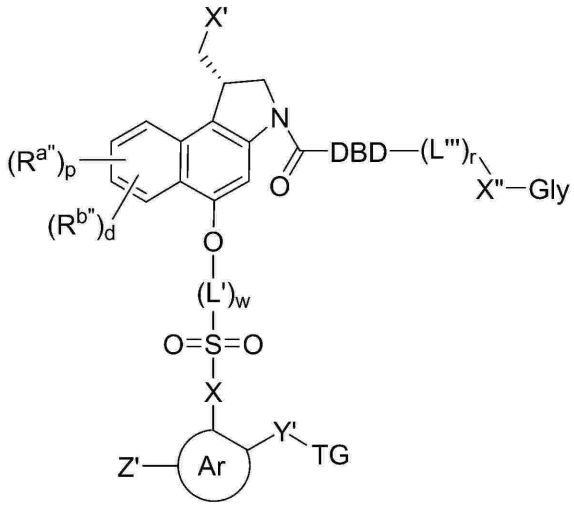
【請求項１２４】

Ｃｙがピロリジンまたはピロールから選択される、請求項１２２に記載の薬物コンジュゲート。

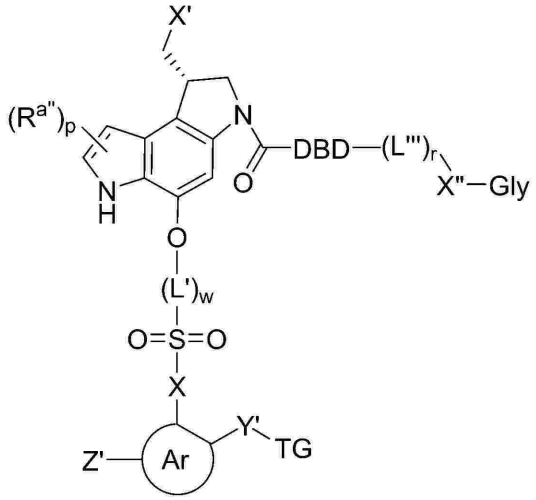
【請求項１２５】

請求項１２２に記載の薬物コンジュゲートであって、前記薬物コンジュゲートが、式（Ｖａ）または（Ｖｂ）：

【化５９】



（Ｖａ）；



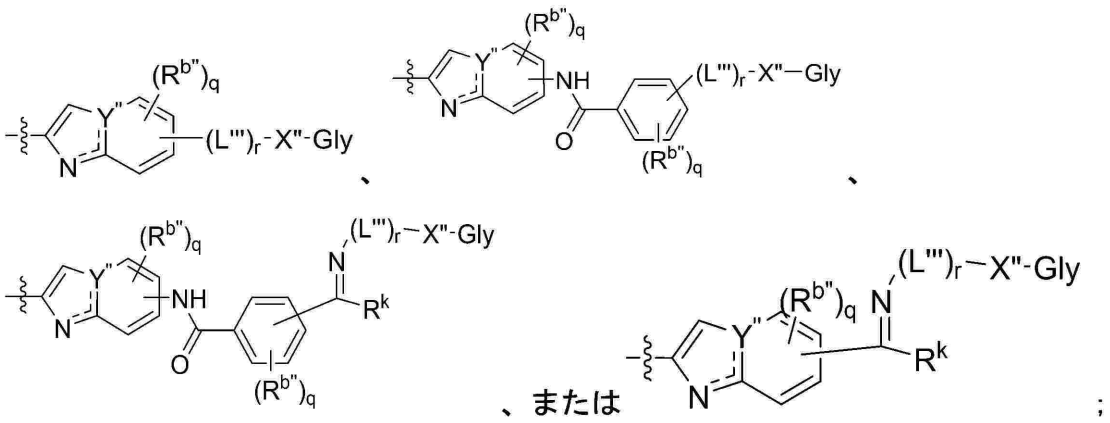
（Ｖｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される、前記薬物コンジュゲート。

【請求項１２６】

請求項１２２～１２５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、前記ＤＢＤ－（Ｌ’’’）－Ｘ”－Ｇｌｙ単位が、以下：

【化６０】



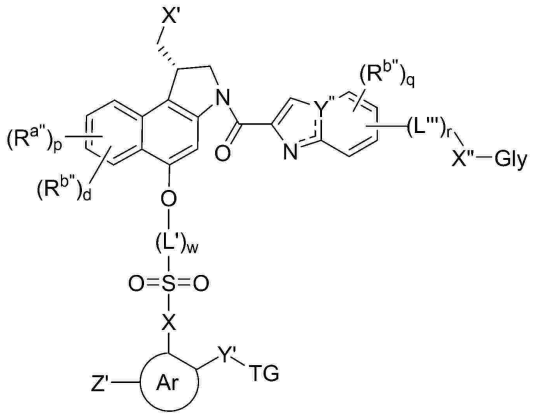
【化６１】

が、単結合または二重結合である、前記薬物コンジュゲート。

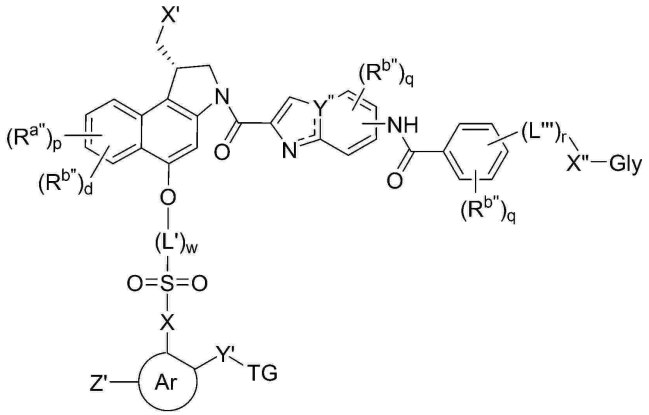
【請求項１２７】

請求項１２６に記載の薬物コンジュゲートであって、前記薬物コンジュゲートが式（Ｖｃ）、（Ｖｄ）、（Ｖｅ）、または（Ｖｆ）の群：

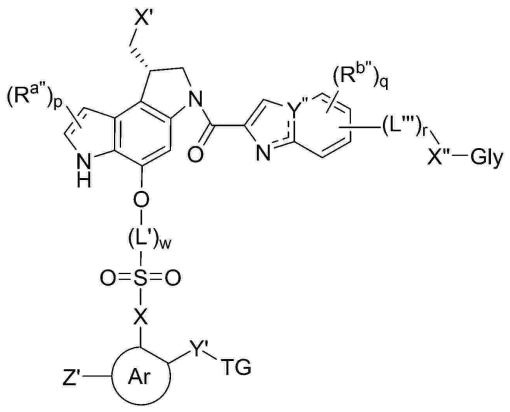
【化６２－１】



（Ｖｃ）；

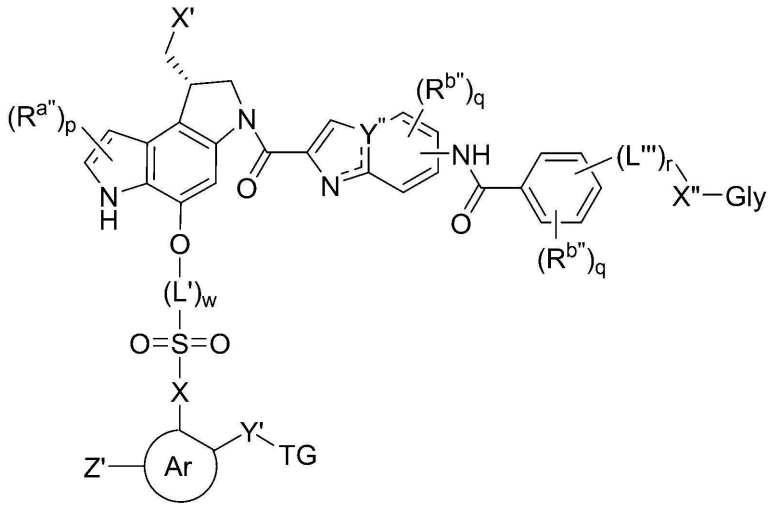


（Ｖｄ）；



（Ｖｅ）；

【化６２－２】



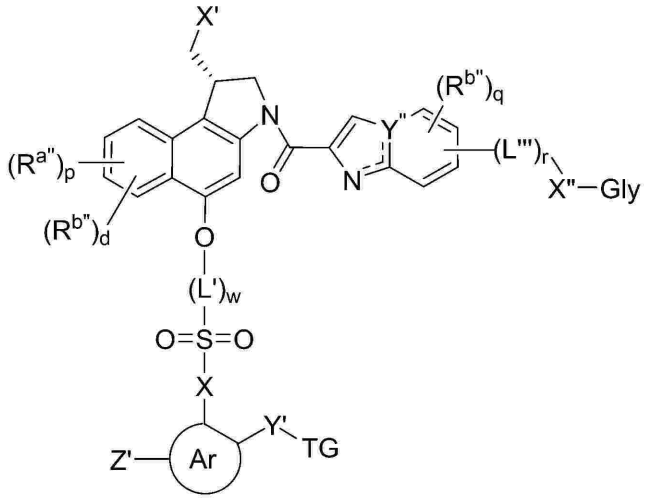
（Ｖｆ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記薬物コンジュゲート。

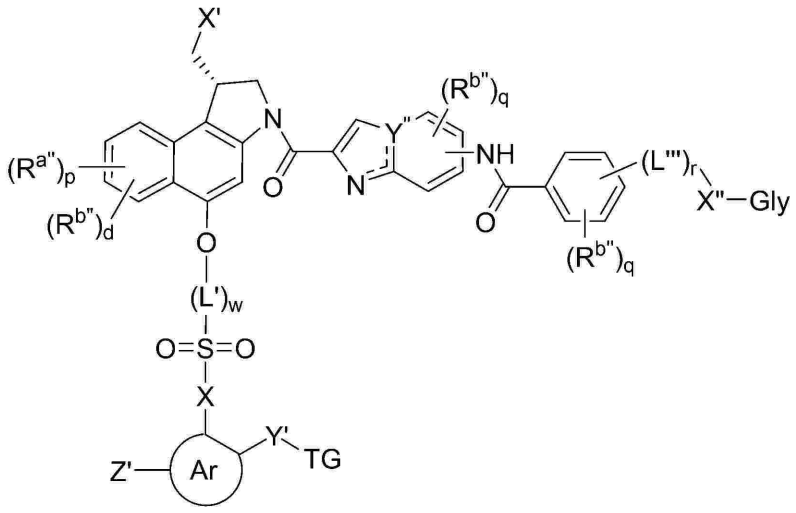
【請求項１２８】

請求項１２７に記載の薬物コンジュゲートであって、前記薬物コンジュゲートが、式（Ｖｃ）または（Ｖｄ）：

【化６３】



（Ｖｃ）；または



（Ｖｄ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される、前記薬物コンジュゲート。

【請求項１２９】

請求項１１３～１２８のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、式中：

各Ｒａ”が独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙであり；かつ

各Ｒｂ”が独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙである、前記薬物コンジュゲート。

【請求項１３０】

Ｘ’がＣｌである、請求項１１３～１２９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

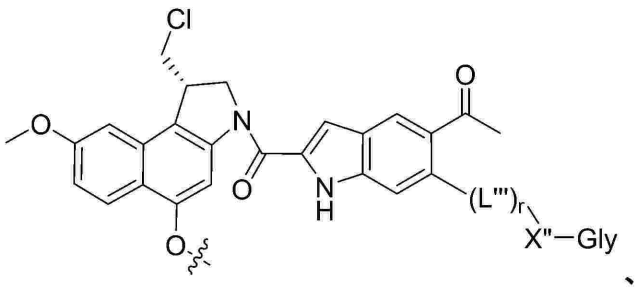
【請求項１３１】

Ｘ’がＢｒである、請求項１１３～１２９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

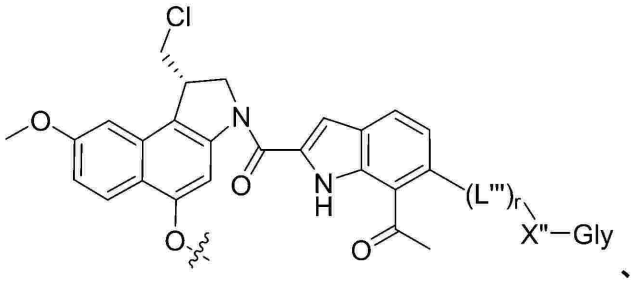
【請求項１３２】

式中、Ｙ”がＣである、請求項１１３～１３１のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲ

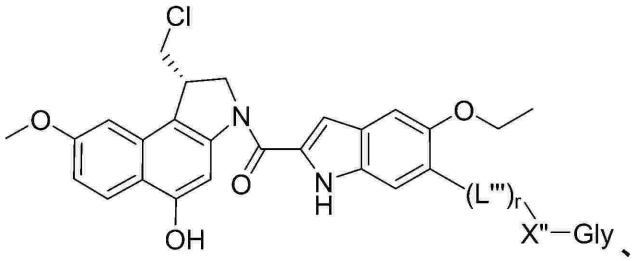
ート。
【請求項１３３】
Ｙ”がＮである、請求項１１３～１３１のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１３４】
請求項１１３～１３３のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、Ｑが以下：
【化６４－１】



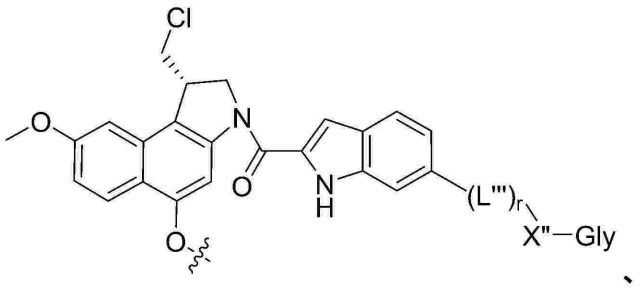
、



、

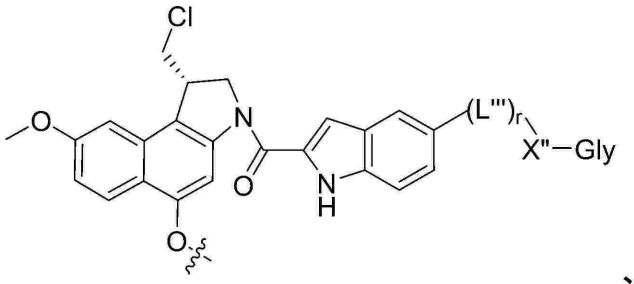


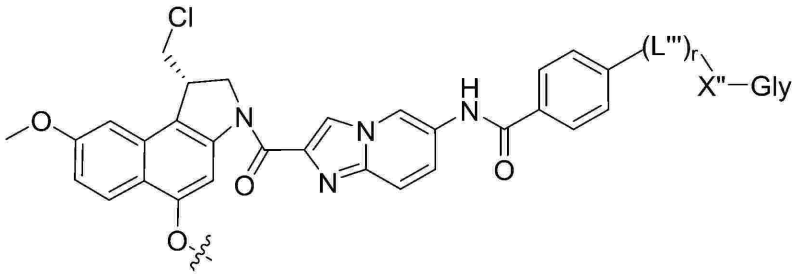
、

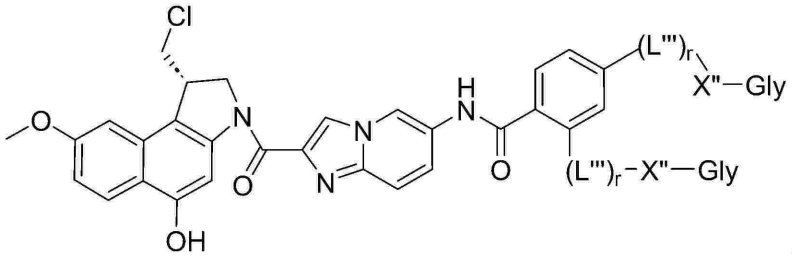


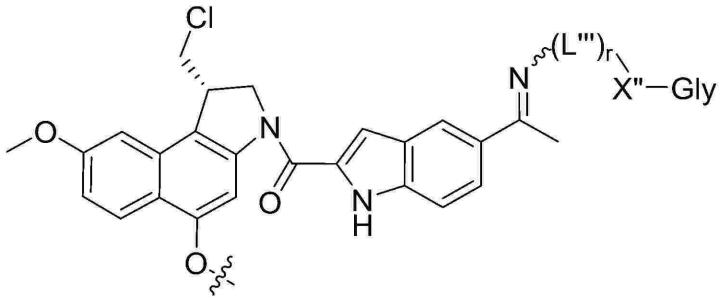
、

【化６４－２】


、


、


、または


；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記薬物コンジュゲート。

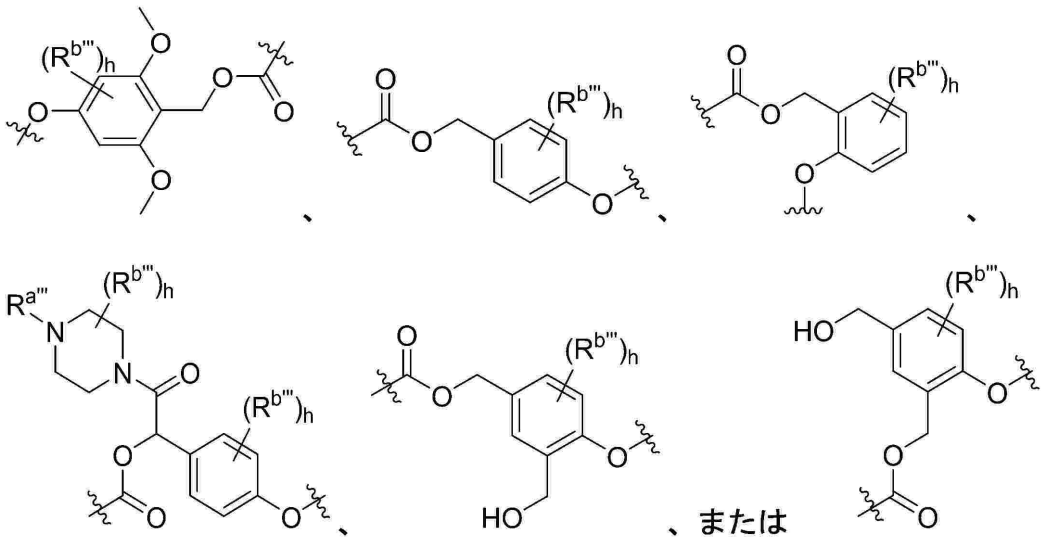
【請求項１３５】

Ｌ’’’が結合である、請求項１１３～１３４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。

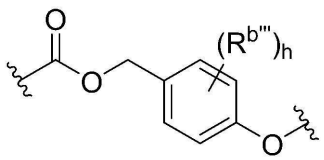
【請求項１３６】

請求項１１３～１３４のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、Ｌ’’’が

【化６５】

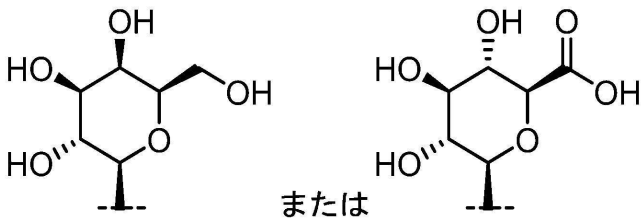


から選択されるリンカーであり；
式中：
各Ｒａ’’’が独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
各Ｒｂ’’’が独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｈが、原子価に応じて０～４から選択される整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１３７】
請求項１３６に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｌ’’’が
【化６６】

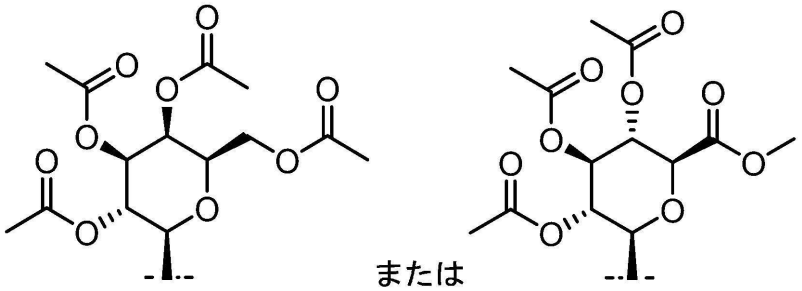


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１３８】
式中、Ｇｌｙが単糖類である、請求項９１～１３７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１３９】
式中、Ｇｌｙがグルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である、請求項１３８に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１４０】
請求項１３９に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｇｌｙが

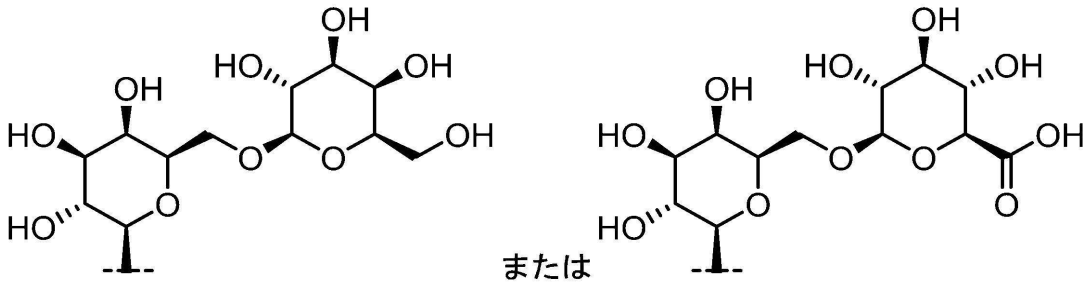
【化６７】



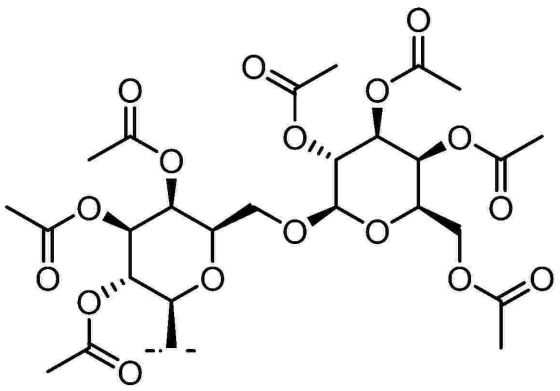
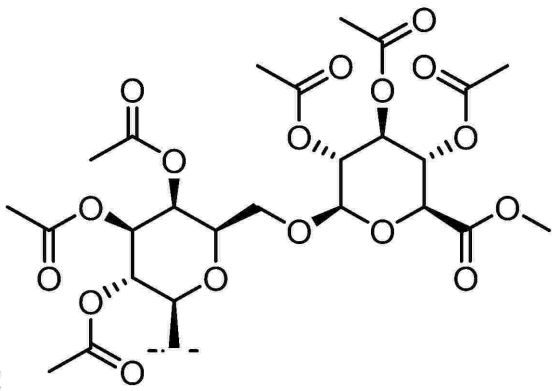
であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１４１】
請求項１４０に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｇｌｙが
【化６８】



である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１４２】
式中、Ｇｌｙが二糖類である、請求項９１～１３７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１４３】
式中、Ｇｌｙが、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である、請求項１４２に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１４４】
請求項１４３に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｇｌｙが
【化６９】

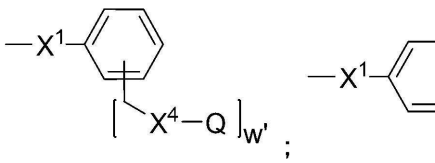
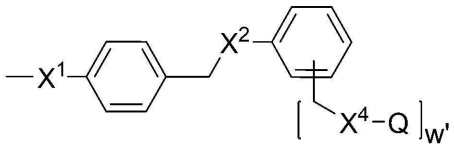
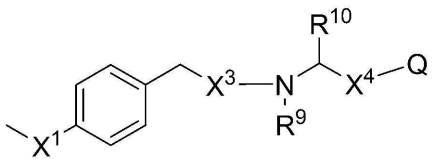


であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１４５】
請求項１４４に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｇｌｙが
【化７０】

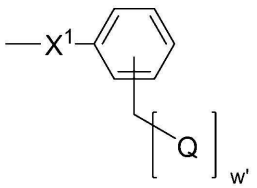

または


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１４６】
Ｘ”またはＬ”がアノマー位置でＧｌｙに結合している、請求項９０～１４５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１４７】
Ａｒがアリールである、請求項８５～１４６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１４８】
ＡｒがC_{6-10}アリールである、請求項１４７に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１４９】
Ａｒがフェニルである、請求項１４８に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５０】
Ａｒがヘテロアリールである、請求項８５～１４５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５１】
Ａｒが５～１０員のヘテロアリールである、請求項１５０に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５２】
Ｙ’が、－（CR^b_2）$_y$Ｎ（R^a）－または－（CR^b_2）$_y$Ｏ－である、請求項８５～１５１のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５３】
Ｙ’が－（CR^b_2）$_y$Ｏ－である、請求項１５２に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５４】
ｙが０または１である、請求項１５２または１５３に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５５】
ｙが、１である、請求項１５２または１５３に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５６】
式中、Ｘが、－Ｏ－、－Ｃ（R^b）$_2$－、または－Ｎ（R^c）－である、請求項８５～１５５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５７】

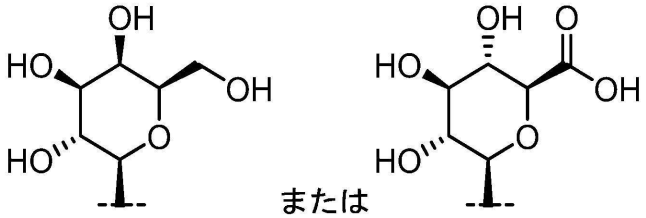
Ｘが－Ｏ－である、請求項１５６に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５８】
Ｌ’がスペーサー部分であり、かつ－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－結合（活性剤のヘテロ原子を含む）を形成する、請求項８５～１５７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１５９】
請求項１５８に記載の薬物コンジュゲートであって、Ｑ－（Ｌ’）$_{w}$－が、
【化７１】


；

；または


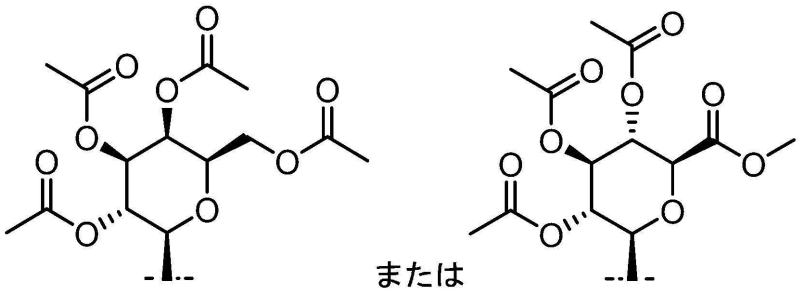
から選択され；
式中、
Ｘ^{4}が存在しないか、または－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、もしくは－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－結合（Ｑのヘテロ原子を含む）を形成し；
Ｘ^{1}が、－Ｏ－または－ＮＲ^{a}－であり；
Ｒ^{a}が、水素またはアルキルであり；
Ｘ^{2}が、－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－であり；
Ｘ^{3}が、－ＯＣ（＝Ｏ）－であり；
ｗ’が１～５の値を有する整数であり；
Ｒ^{9}及びＲ^{10}が、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されていないか、または、例えば、アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$ＮＲ^{u1}Ｒ^{u2}、及び－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$ＳＯ$_{2}$Ｒ^{u3}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；
Ｒ^{u1}、Ｒ^{u2}、及びＲ^{u3}が、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｕが１～１０の値を有する整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１６０】
請求項１５９に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｑ－（Ｌ’）$_{w}$－が、
【化７２】



である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１６１】
式中、ＴＧが単糖類である、請求項８５～１６０のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１６２】
式中、ＴＧが、グルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である、請求項１６１に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１６３】
請求項１６２に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化７３】

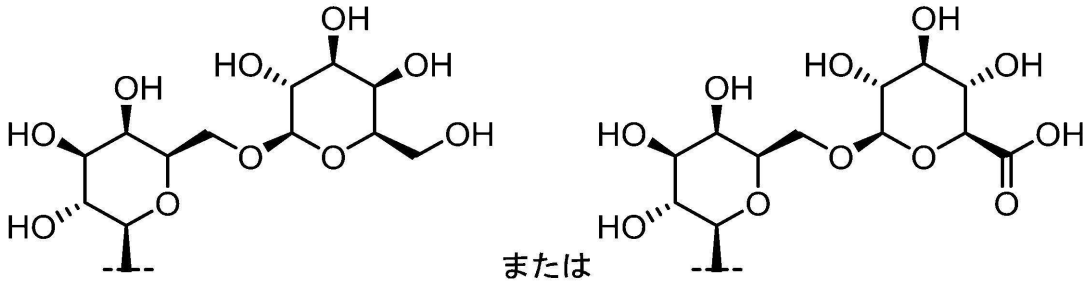


であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１６４】
請求項１６３に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化７４】

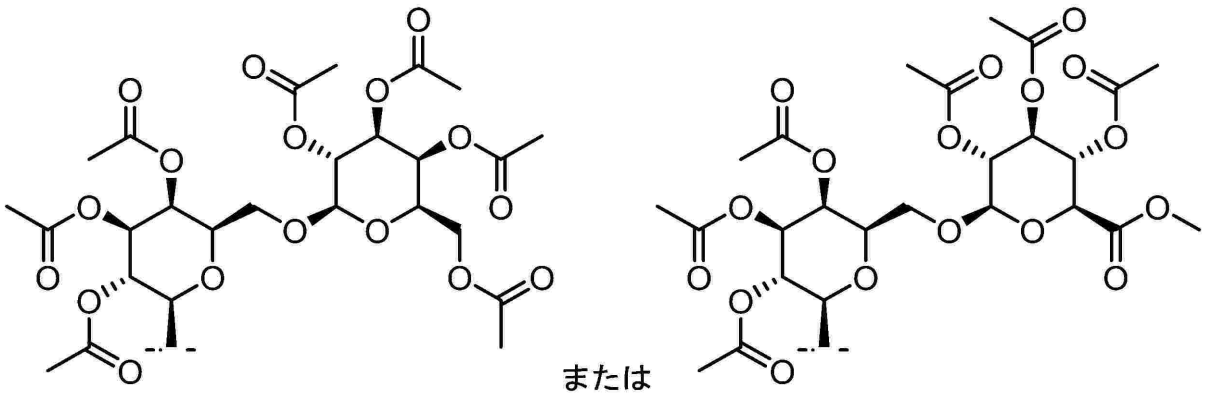


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１６５】
式中、ＴＧが二糖類である、請求項８５～１６０のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１６６】
式中、ＴＧが、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である、請求項１６５に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１６７】
請求項１６６に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、

【化７５】

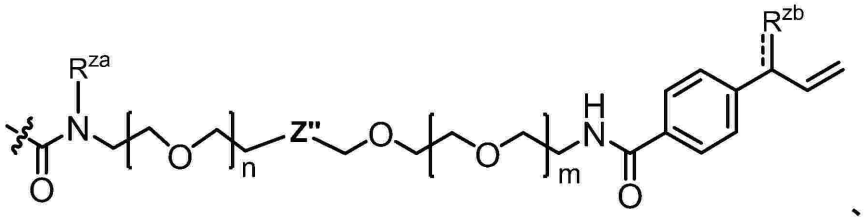


であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１６８】
請求項１６７に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化７６】

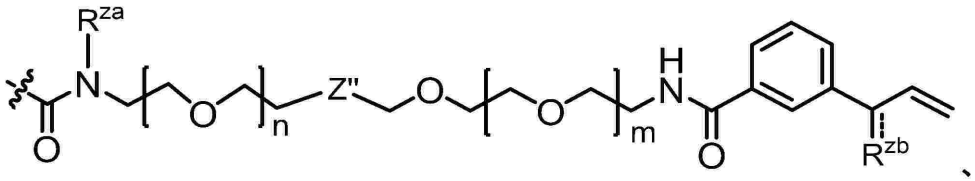


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１６９】
Ｌ’がアノマー位置でＴＧに結合している、請求項８５～１６８のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１７０】
請求項８５～１６９のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｚ’が、

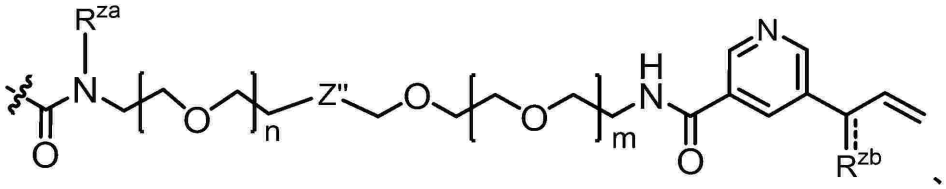
【化７７－１】



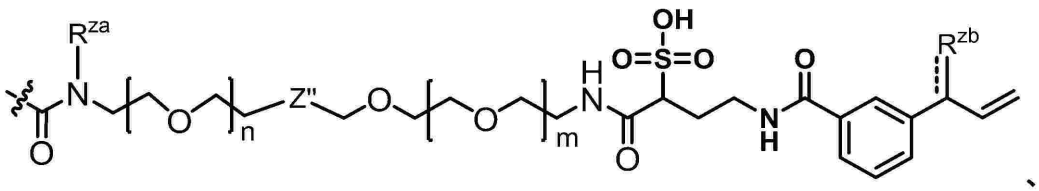
、



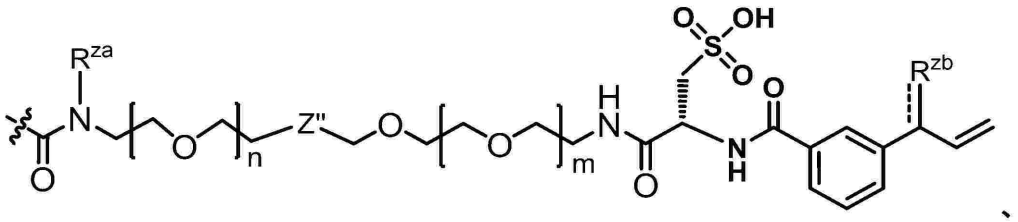
、



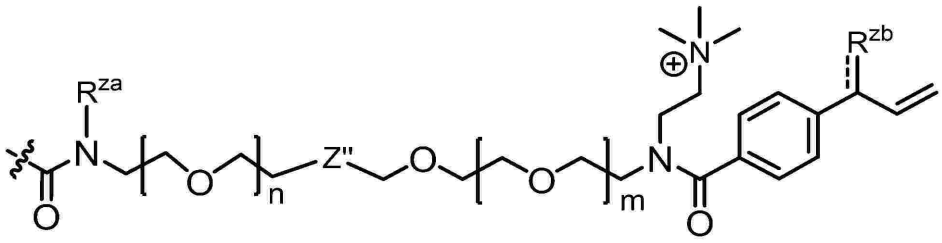
、



、

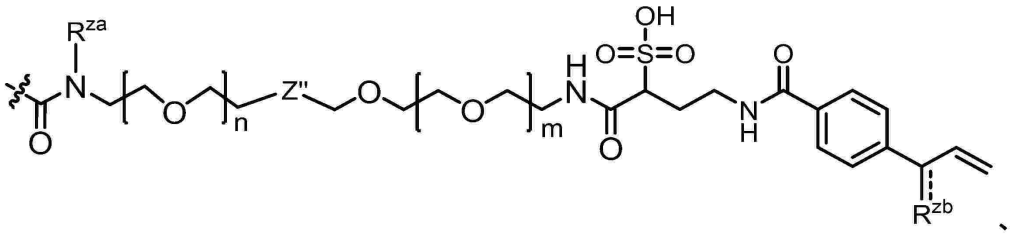


、

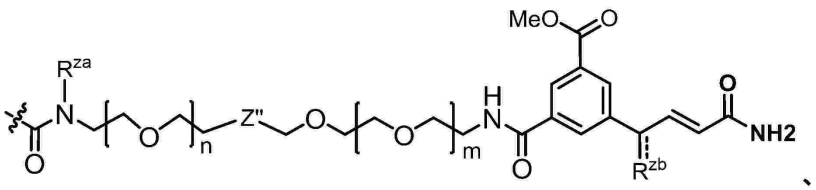


、

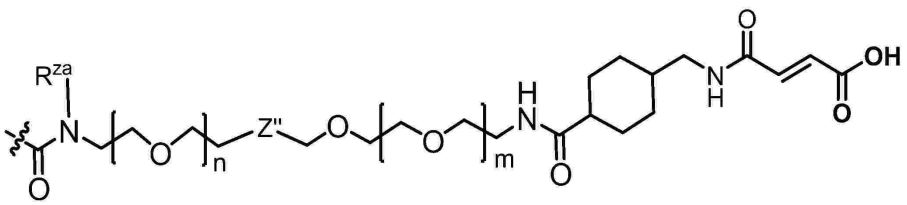
【化７７－２】



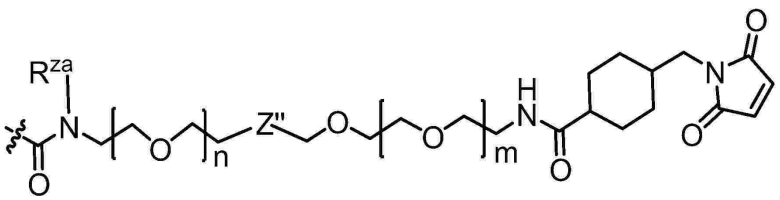
、



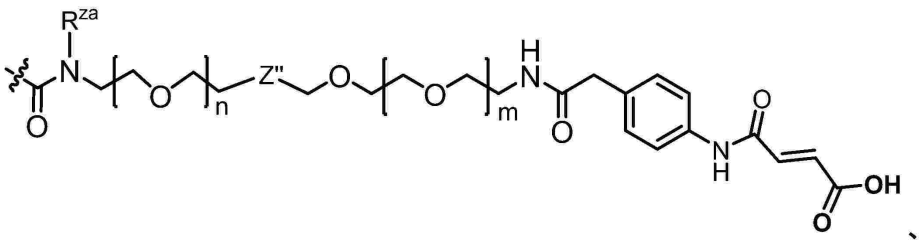
、



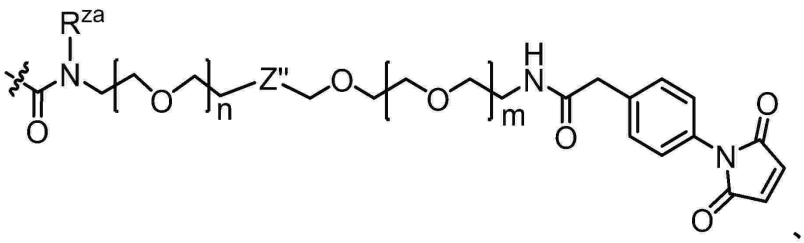
、



、

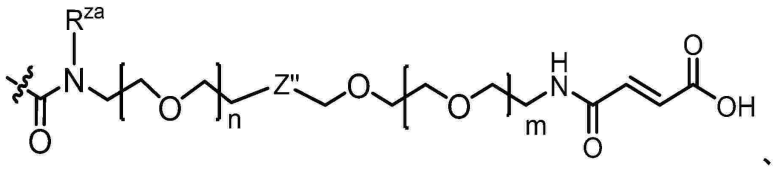


、

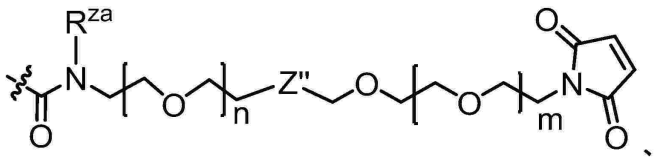


、

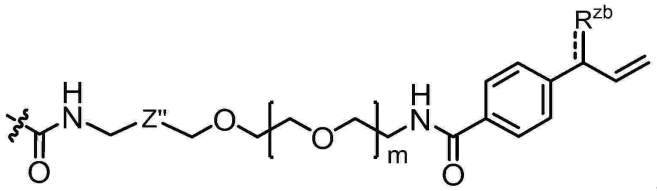
【化７７－３】



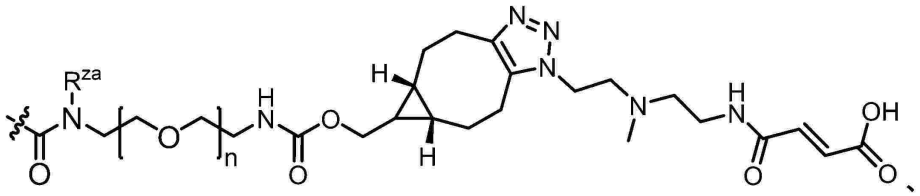
、



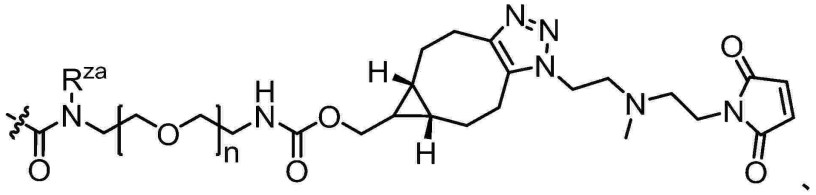
、



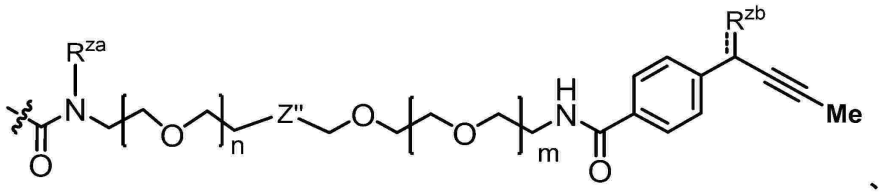
、



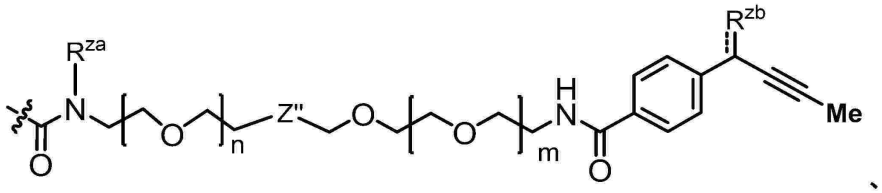
、



、

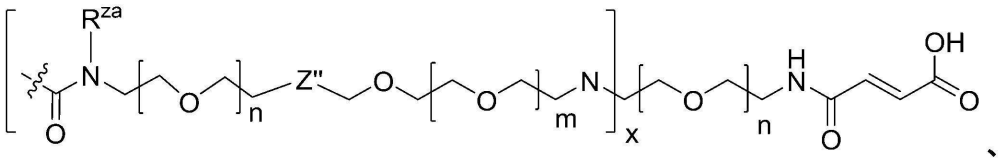


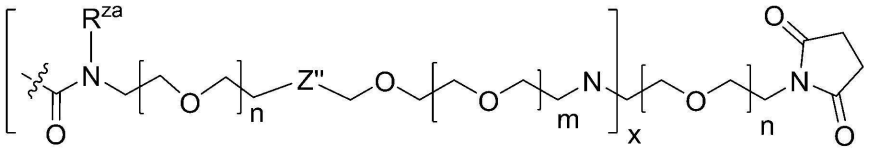
、



、

【化７７－４】


、及び

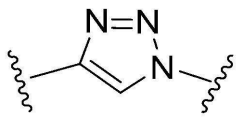
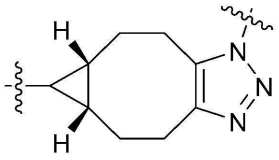


から選択され、
式中：
Ｒｚａが、Ｈまたはメチルであり；
Ｒｚｂが、－ＯＨ、＝Ｏ、または＝ＮＨＯＨであり；
ｎ及びｍがそれぞれ独立して１～１０から選択される整数であり；
ｘが１～２から選択される整数であり；
【化７８】



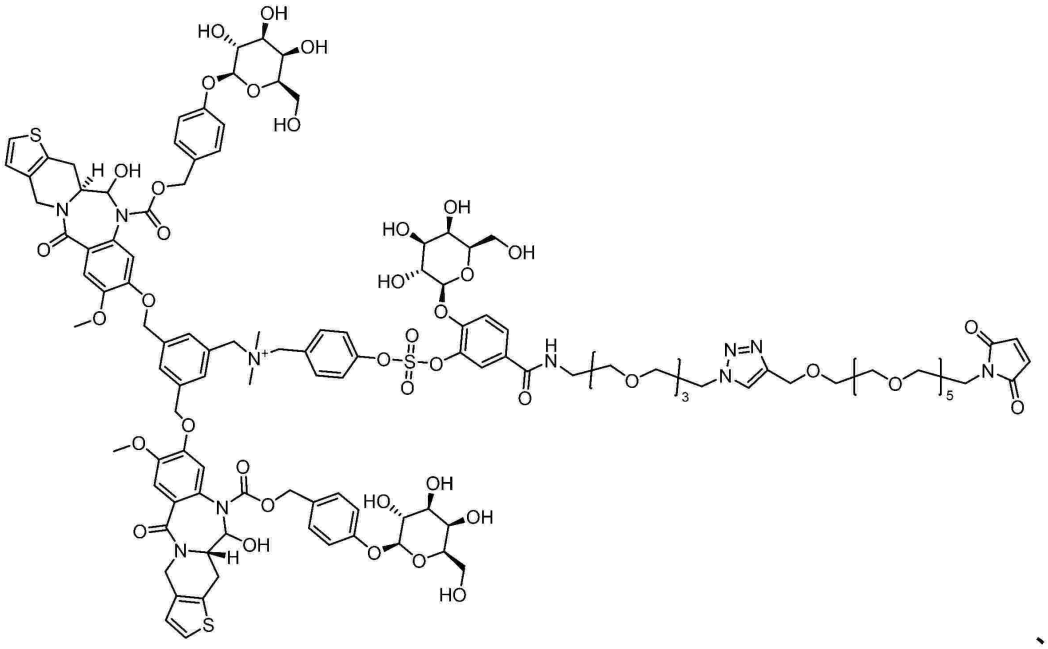
はＺ’と薬物コンジュゲートとの間の結合を表し；
【化７９】

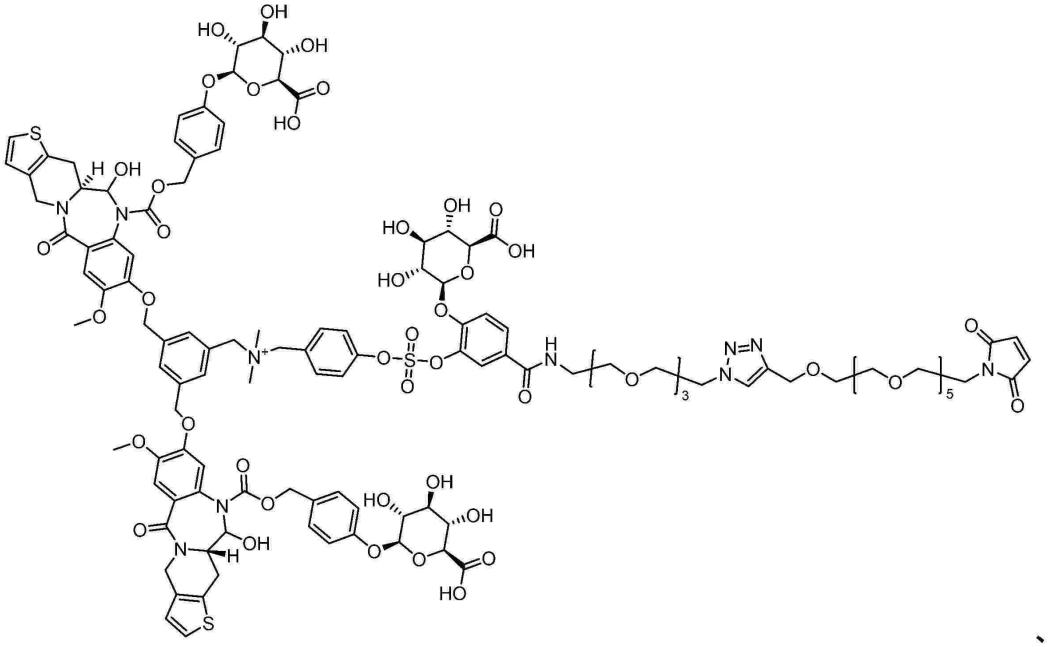
が、単結合または二重結合であり；かつ
Ｚ”が以下
【化８０】


及び


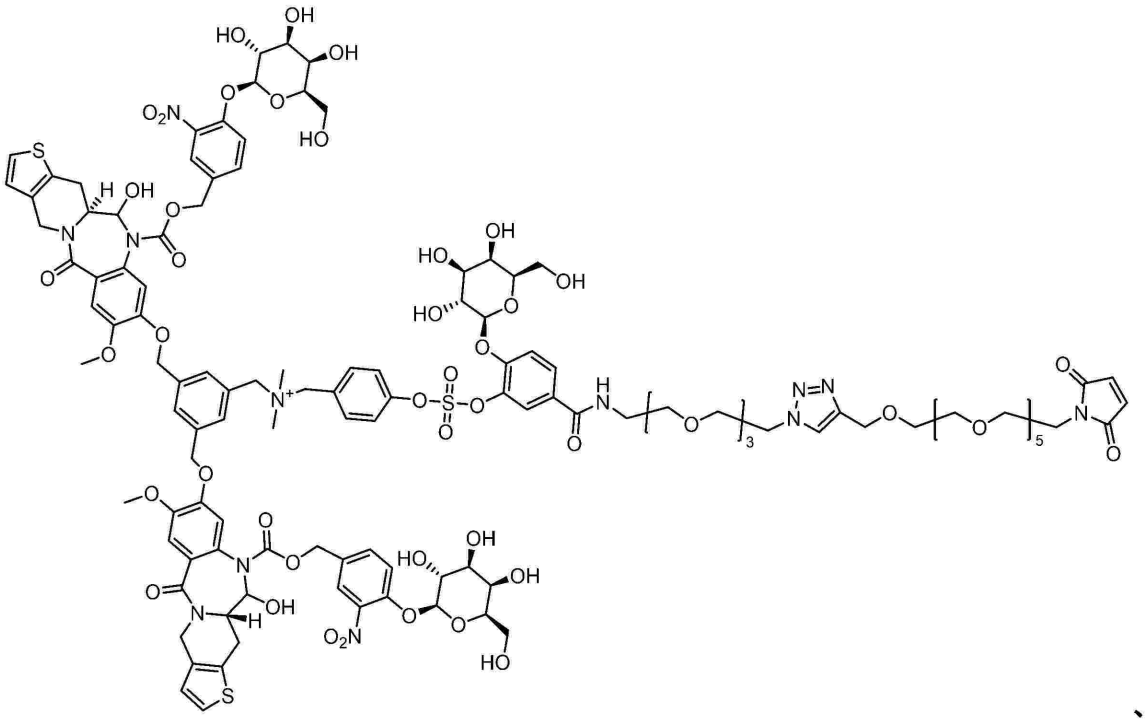
から選択される、前記薬物コンジュゲート。
【請求項１７１】
請求項８５に記載の薬物コンジュゲートであって、前記薬物コンジュゲートが、

【化８１－１】

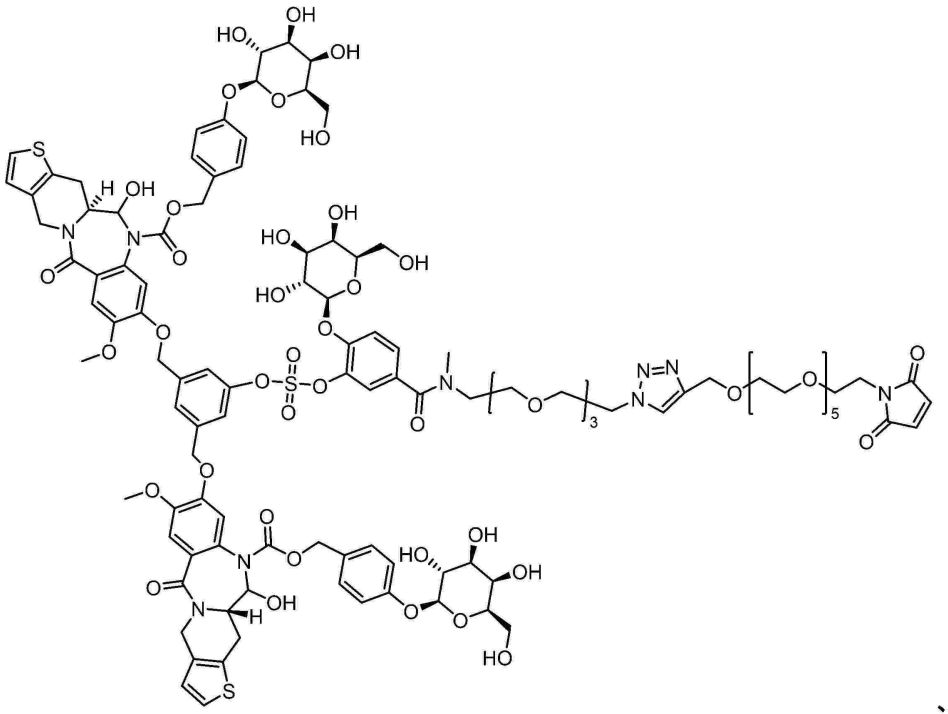


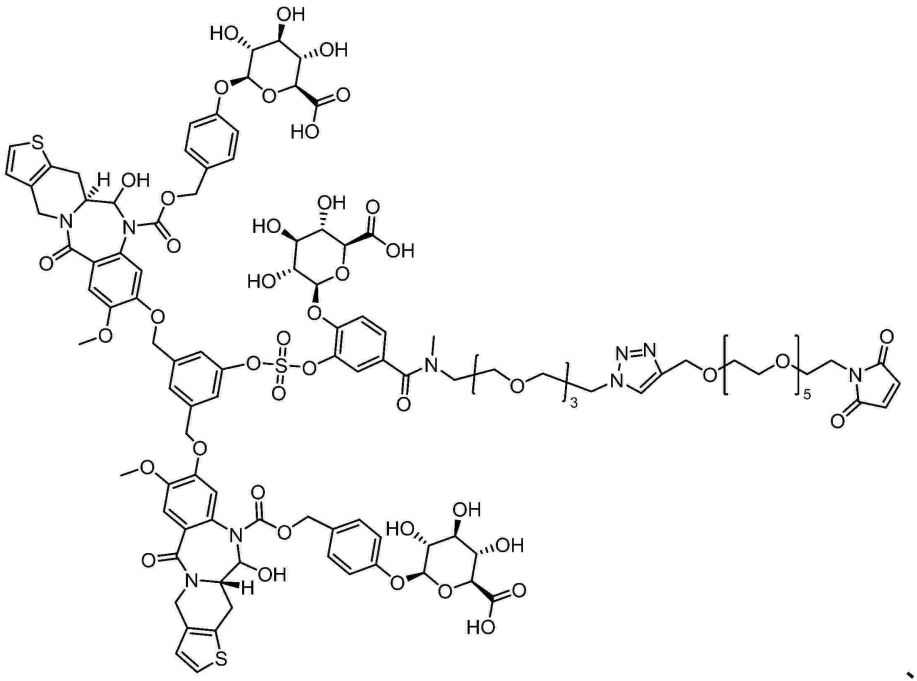


【化８１－２】

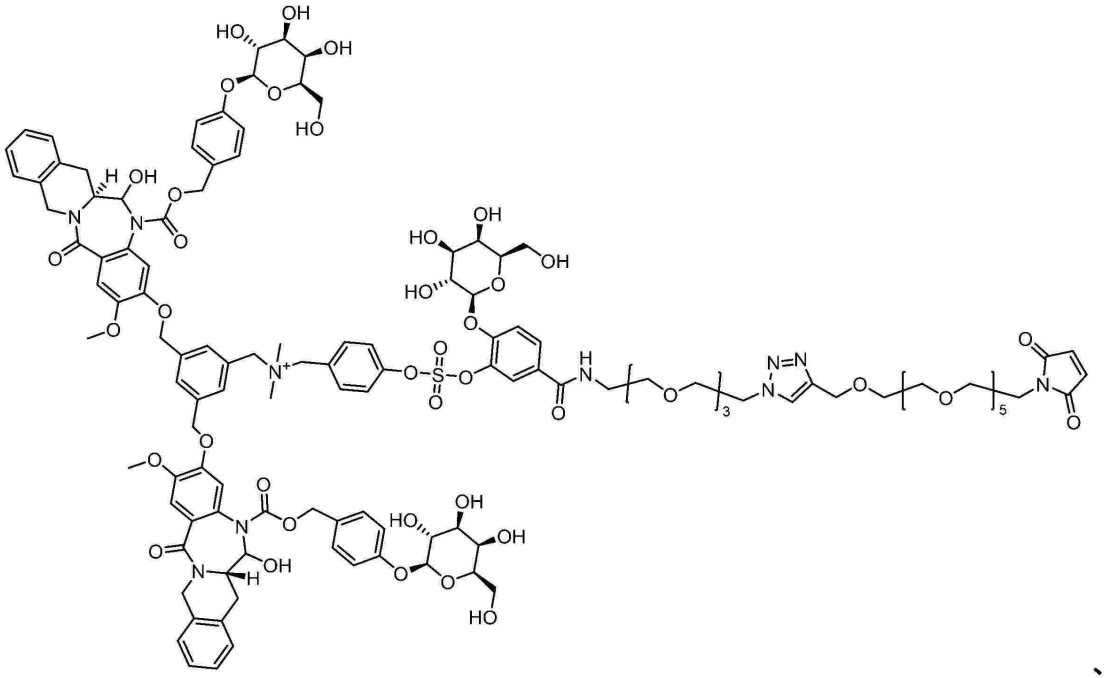


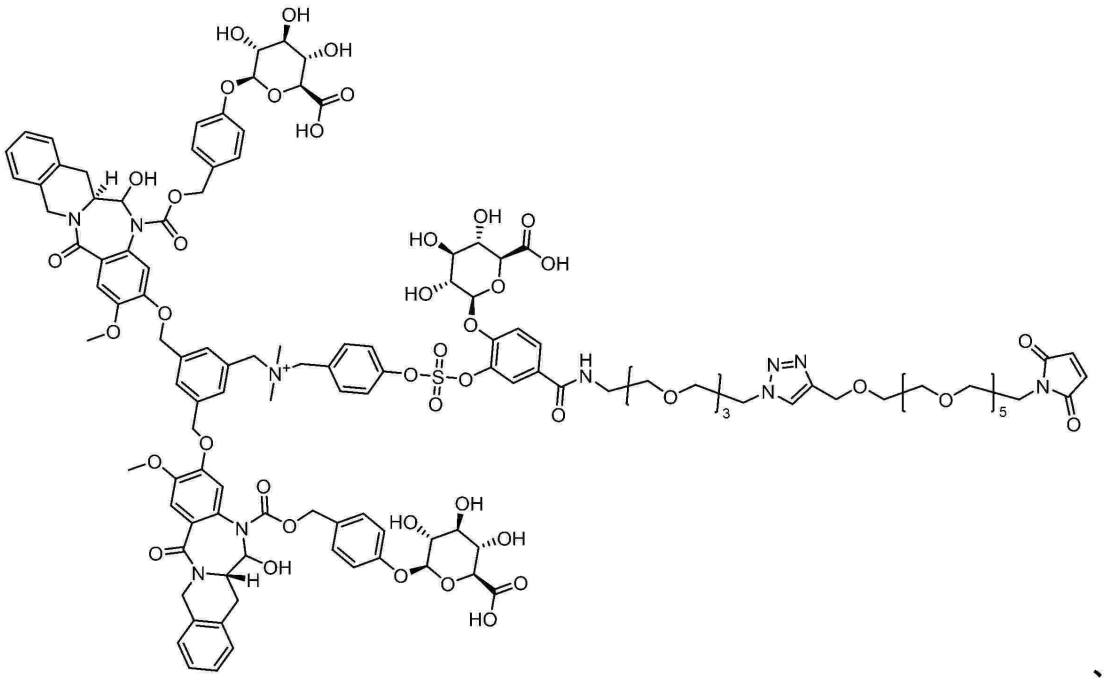
【化８１－３】



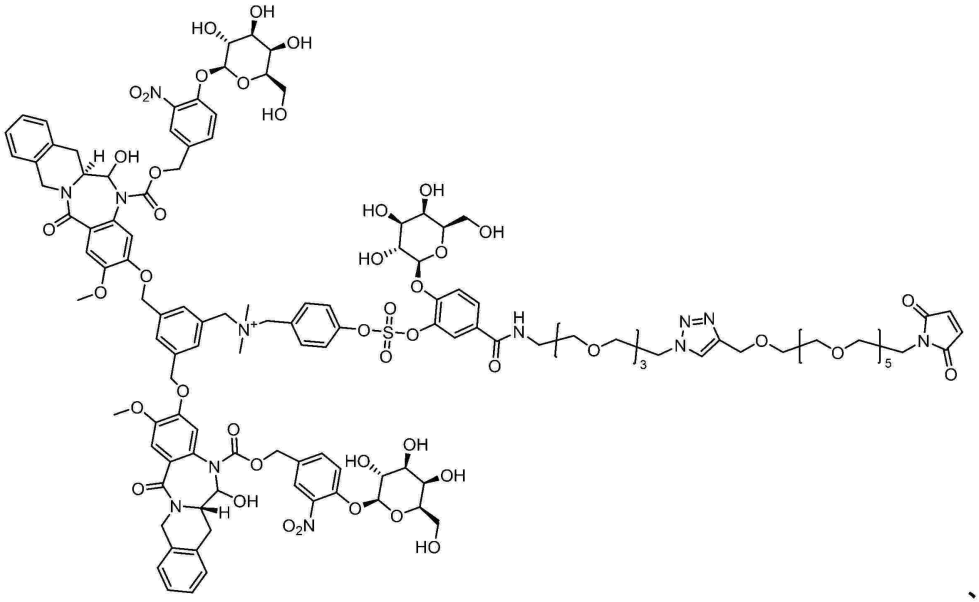


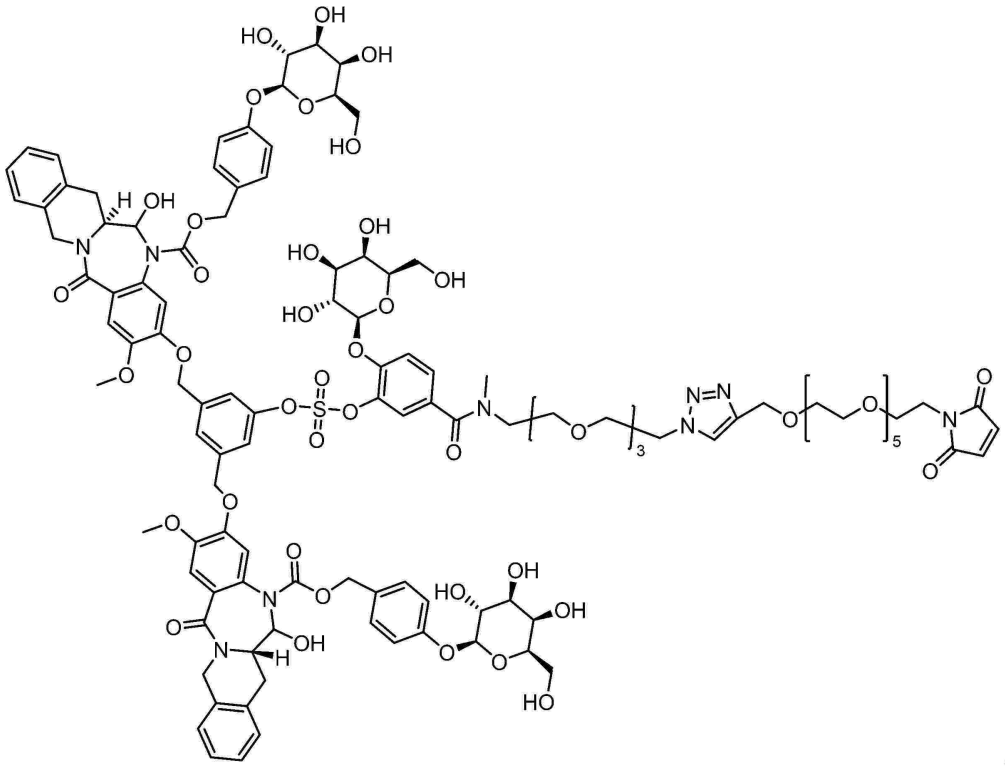
【化８１－４】



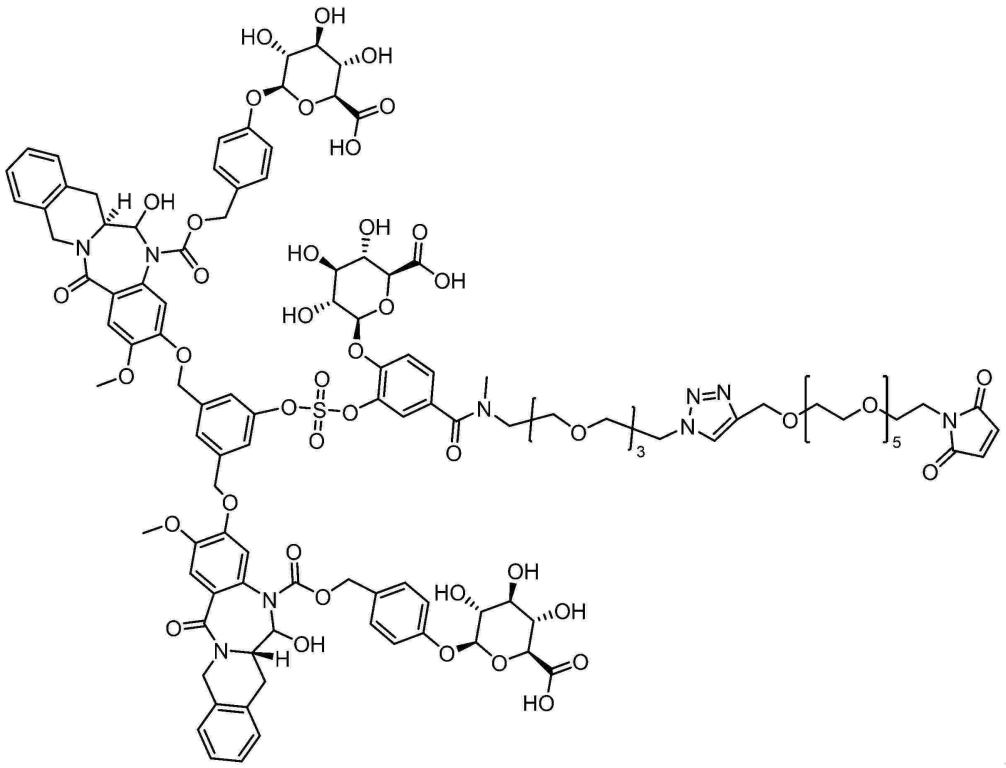


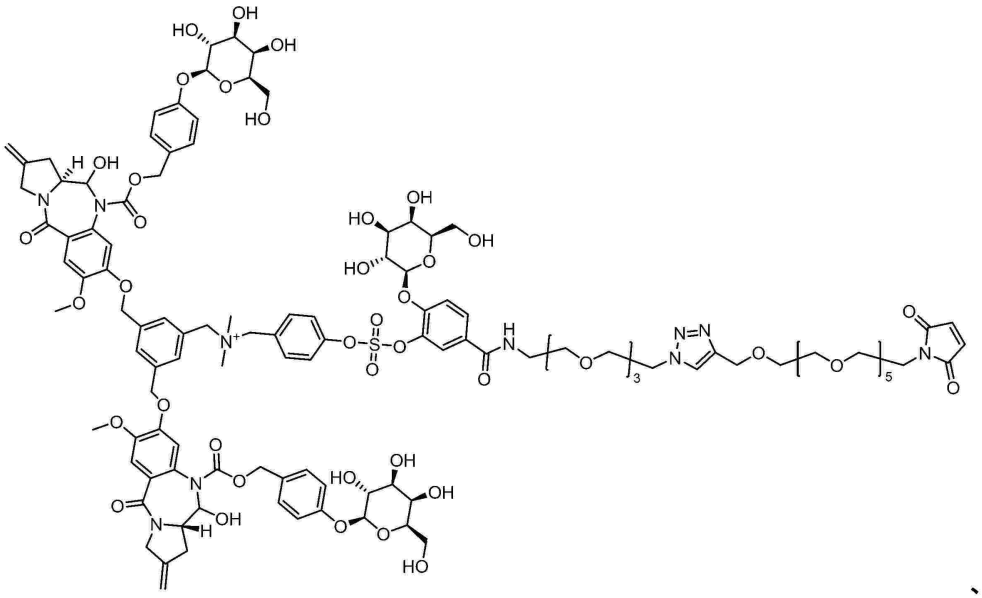
【化８１－５】



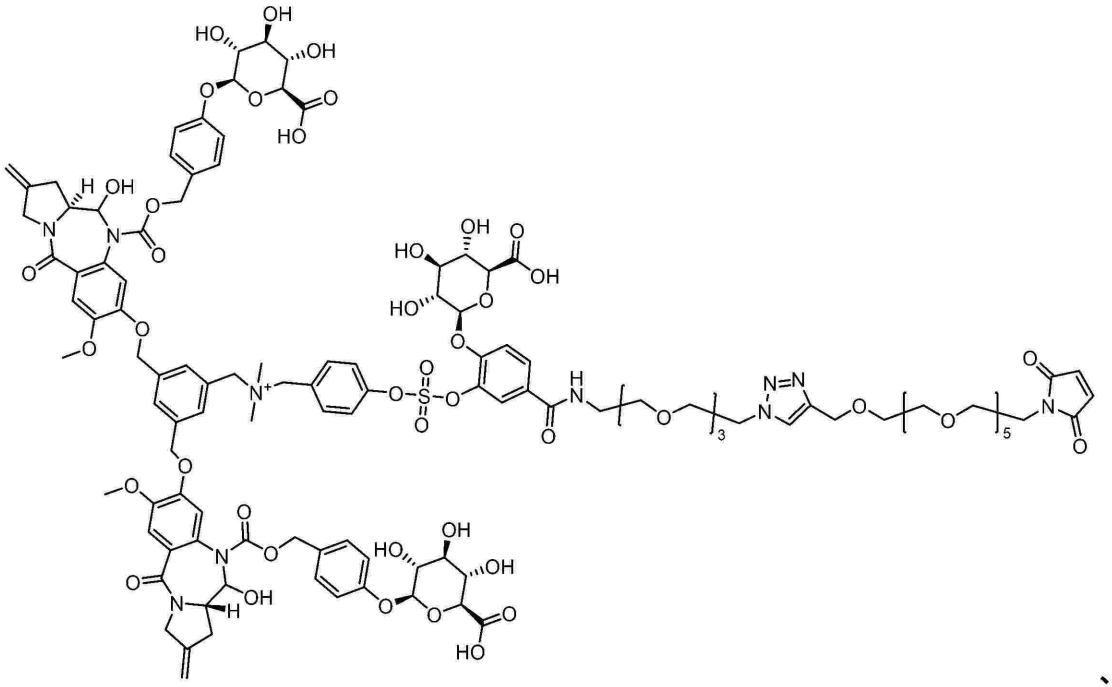


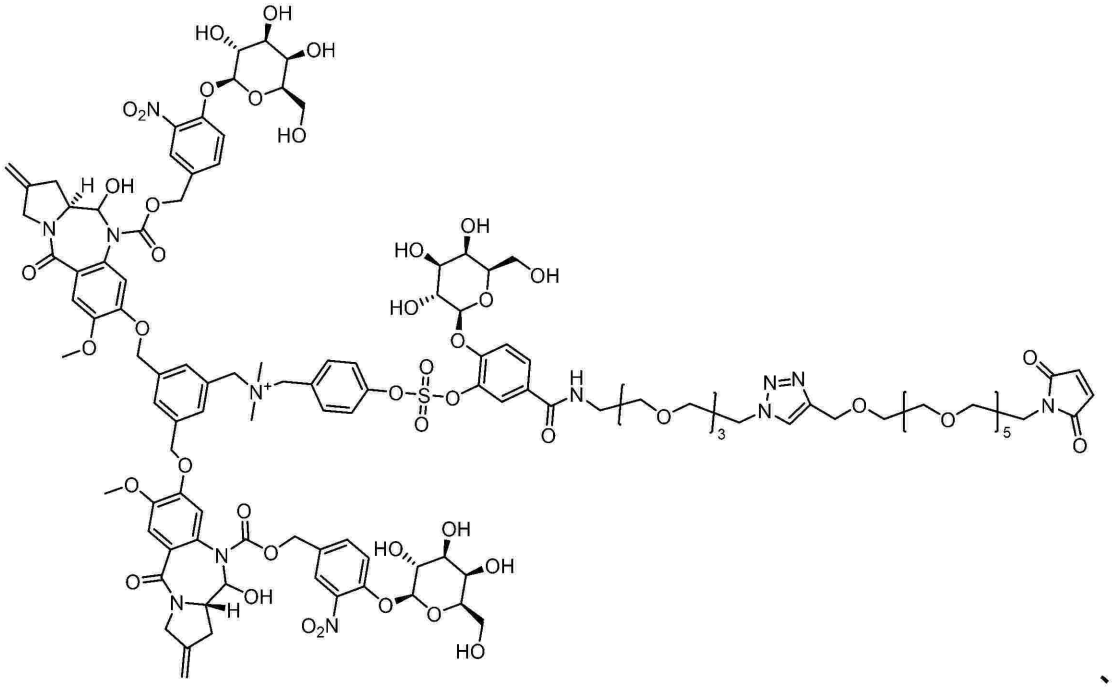
【化８１－６】



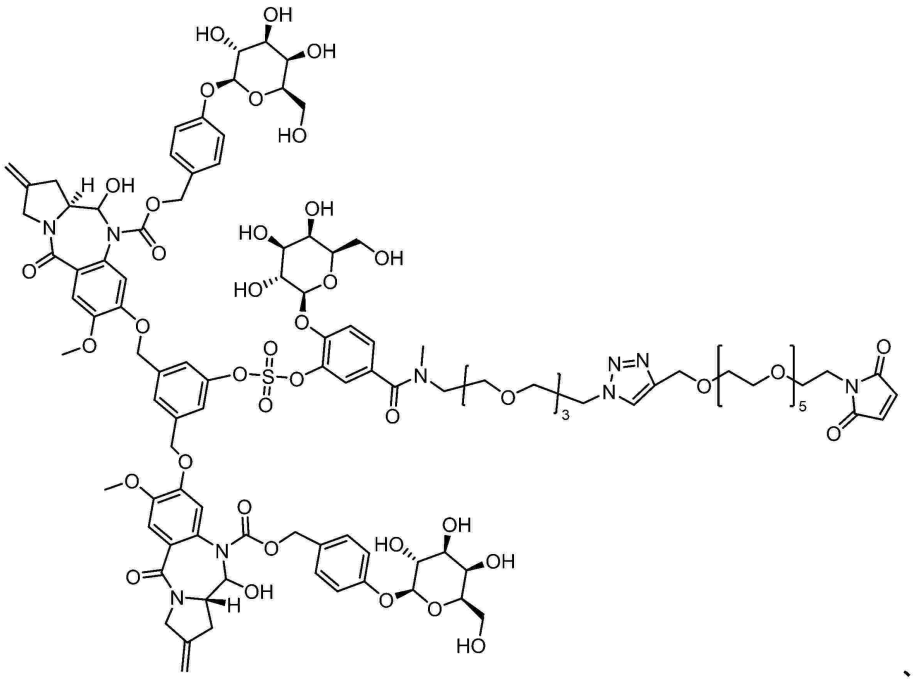


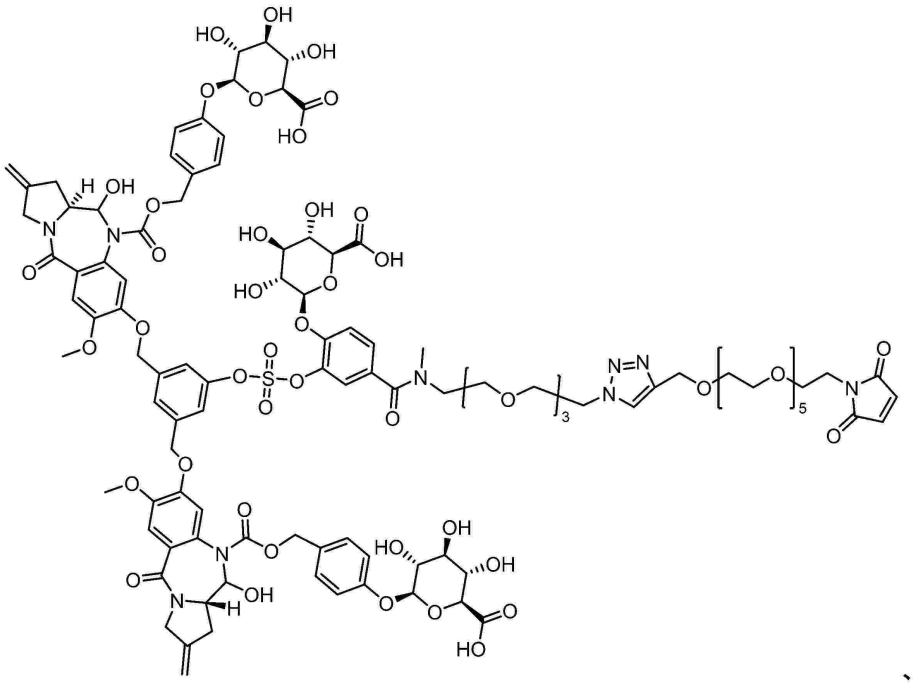
【化８１－７】



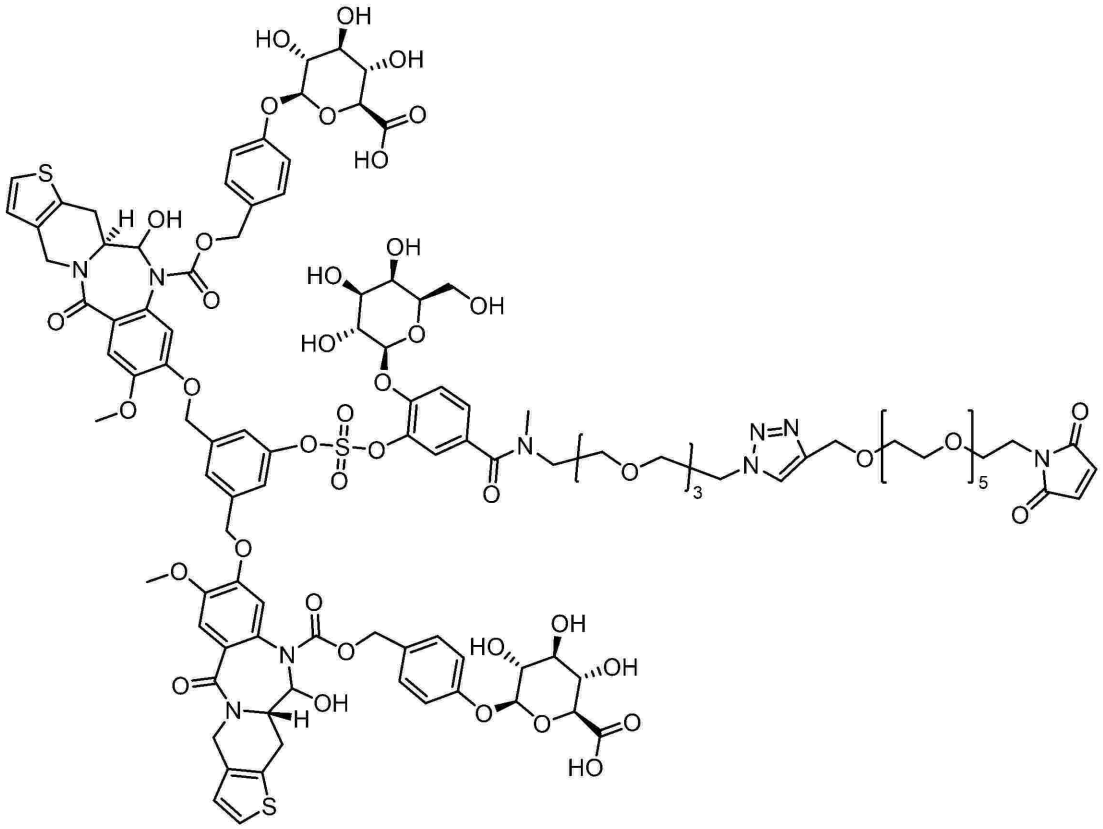


【化８１－８】

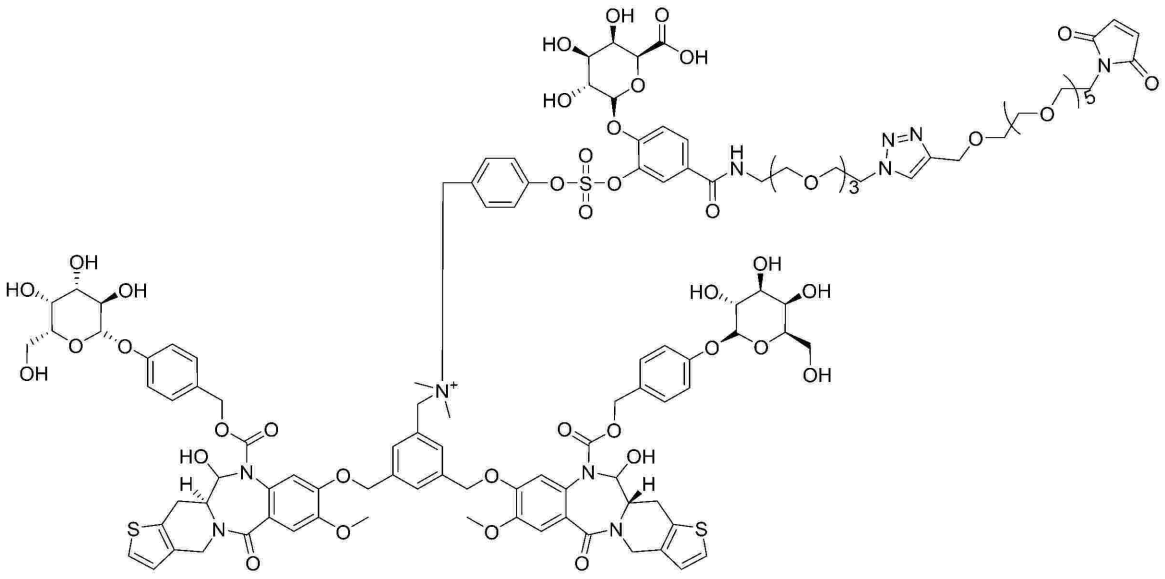




【化８１－９】



、及び



;

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記薬物コンジュゲート。

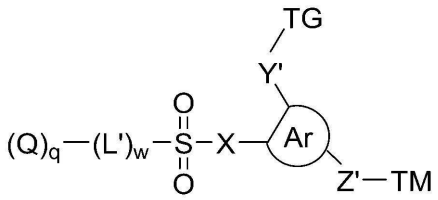
【請求項１７２】

請求項１～１７１のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートを含む医薬組成物。

【請求項１７３】

請求項８５～１７１のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲートにコンジュゲートしたＴＭ（標的化部分）を含む、式（ＶＩ）の標的薬物コンジュゲート：

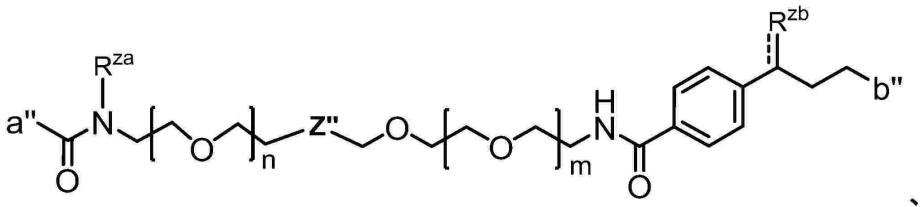
【化８２】



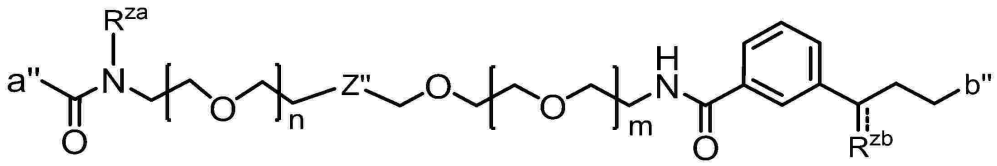
（ＶＩ）

であって；
式中、ＴＭが、標的化部分である、前記標的薬物コンジュゲート。
【請求項１７４】
請求項１７３に記載のコンジュゲートであって、式中Ｚ’が

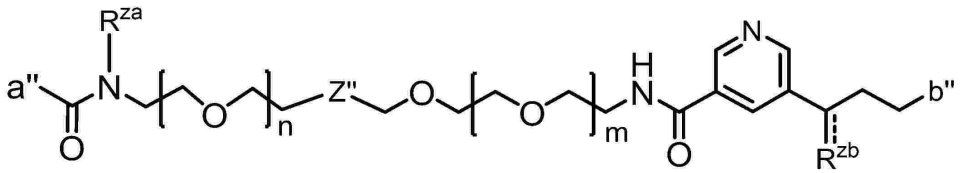
【化８３－１】



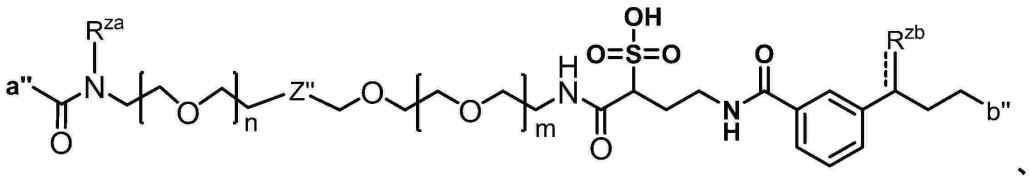
、



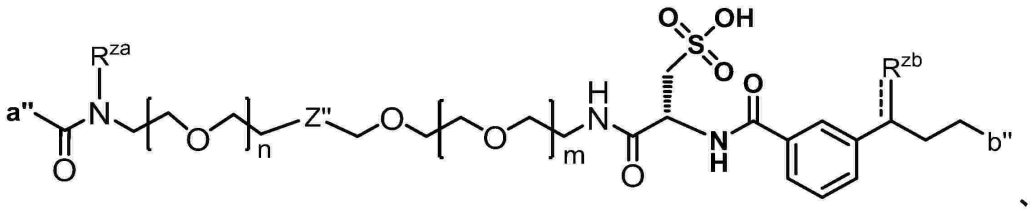
、



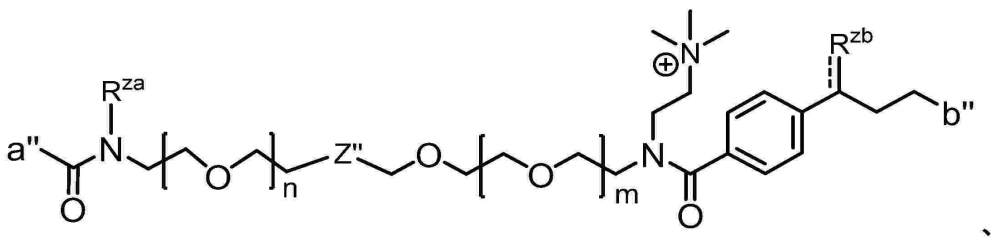
、



、

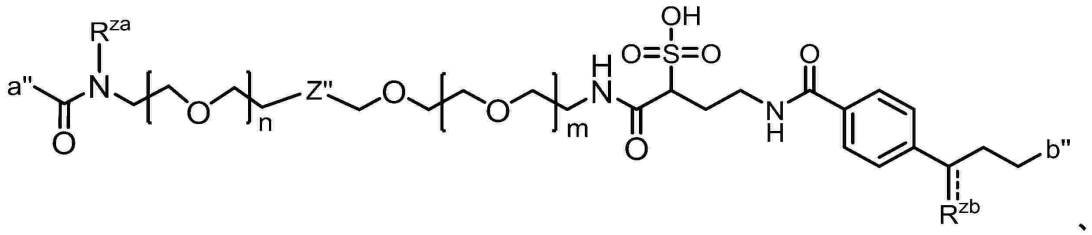


、

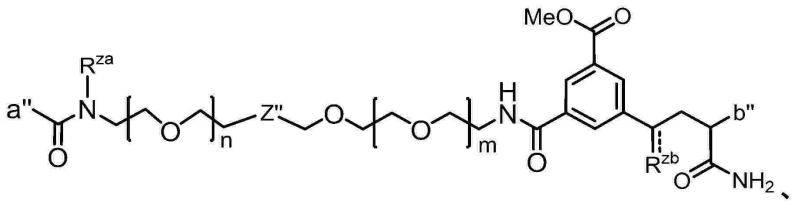


、

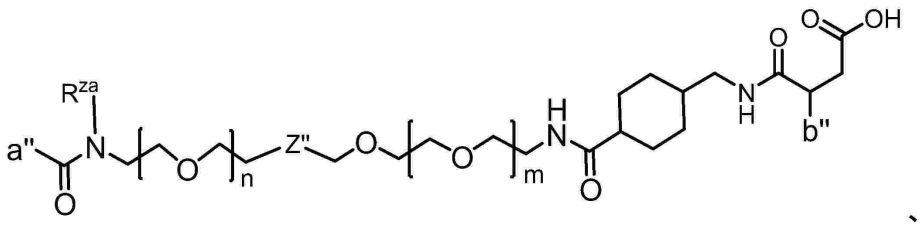
【化８３－２】



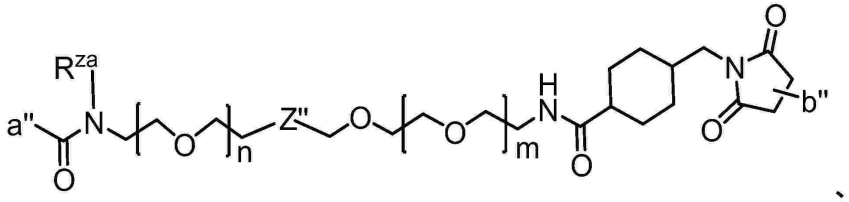
、



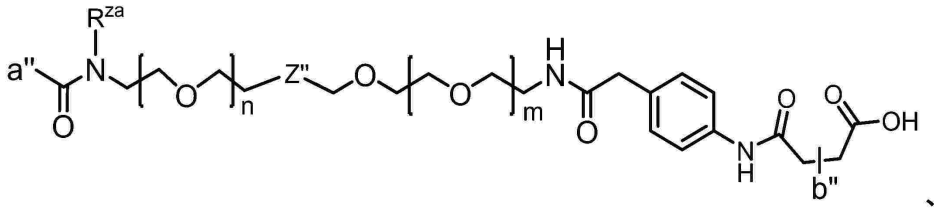
、



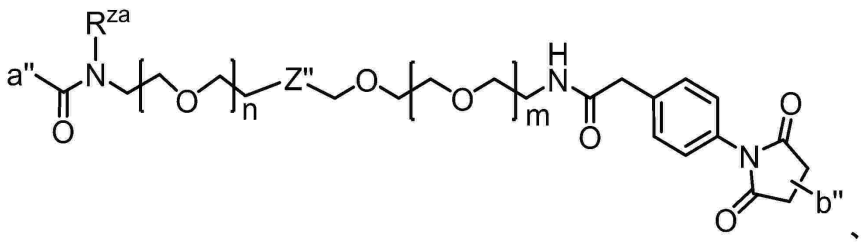
、



、

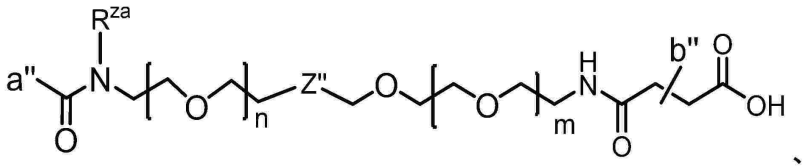


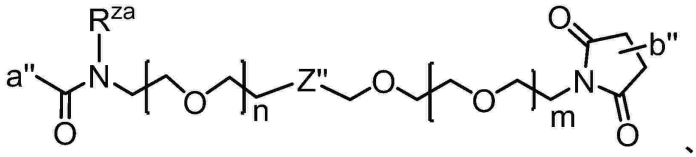
、

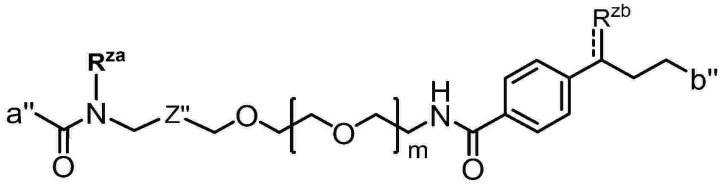


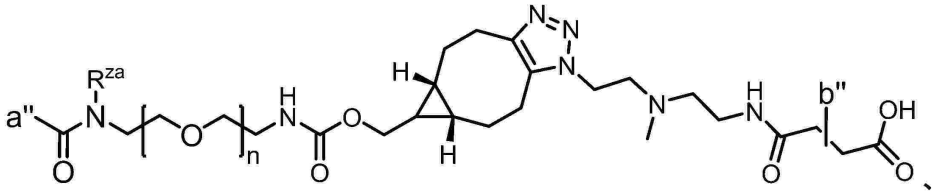
、

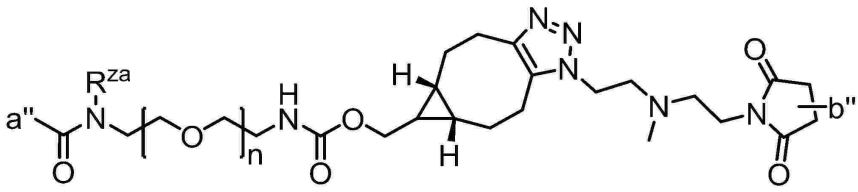
【化８３－３】

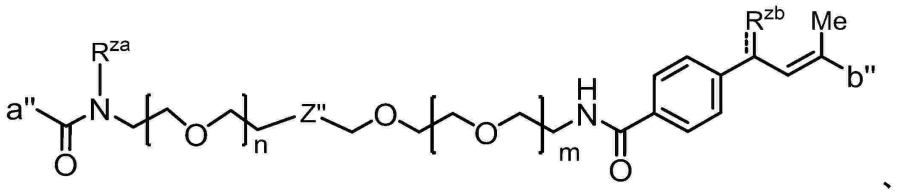

、

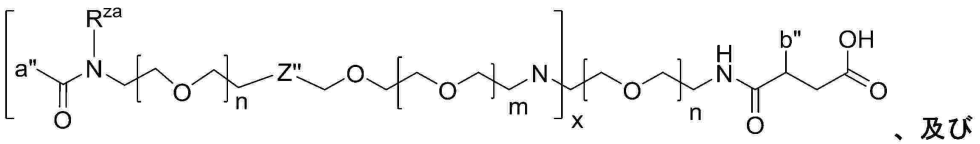

、


、

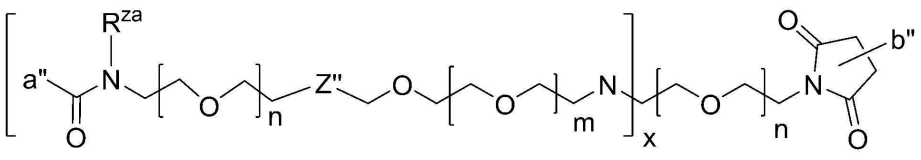

、


、


、


、及び

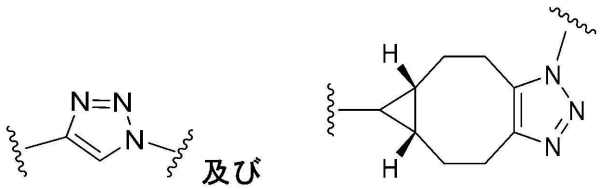
【化８３－４】



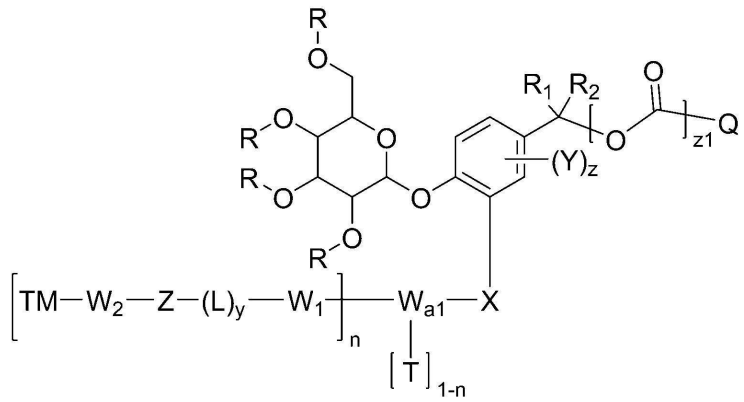
から選択され、
式中、

Ｒｚａが、Ｈまたはメチルであり；
Ｒｚｂが、－ＯＨ、＝Ｏ、または＝ＮＯＨであり；
【化８４】

が、単結合または二重結合であり；
ｎ及びｍはそれぞれ独立して１～１０の整数であり；
ｘが１～２から選択される整数であり；
ａ”がＺ’と薬物コンジュゲートとの間の結合を表し；
ｂ”がＺ’とＴＭの間の結合を表し；かつ
Ｚ”が以下
【化８５】



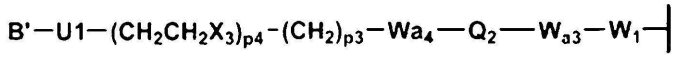
から選択される、前記コンジュゲート。
【請求項１７５】
請求項８３または８４に記載の薬物コンジュゲートにコンジュゲートしたＴＭ（標的化部分）を含む、式（ＶＩｂ）の標的薬物コンジュゲートであって：
【化８６】



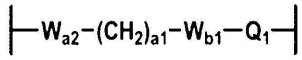
（ＶＩｂ）；

式中：
ＴＭが標的化部分であり；
Ｒが、水素またはヒドロキシ保護基であり；
Ｘが、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－、－Ｏ－、または－Ｓ－であり；

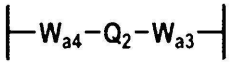
Ｑが、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
Ｔが
【化８７】



であり；
ｎが、０または１から選択される整数であり；
Ｙが、水素、ハロＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロであり；ｚが１～３から選択される整数であり、かつｚが２以上の整数の場合、Ｙは同一であっても互いに異なっていてもよく；
ｚ１が、０または１から選択される整数であり；
Ｗ$_1$が
【化８８】

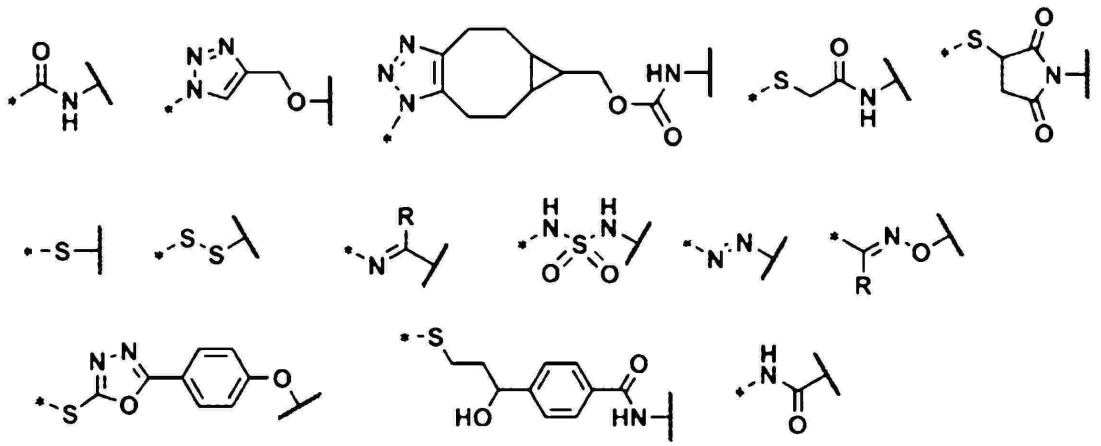


であり；
Ｗ$_2$が
【化８９】



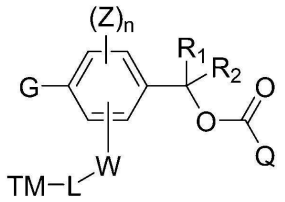
であり；
Ｗ$_{a1}$及びＷ$_{a2}$がそれぞれ独立して－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＣＨ$_2$－であり；
Ｗ$_{a3}$及びＷ$_{a4}$が、それぞれ独立して、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、またはトリアゾリレンであり；
Ｗ$_{b1}$が、アミド結合またはトリアゾリレンであり；
Ｌが、Ｗ$_{a2}$とＺとを接続するリンカーとしてのアミノ酸、ペプチド、またはアミド結合であり；
Ｚが、単結合、－Ｗ$_{a5}$－（ＣＨ$_2$）$_{a2}$－Ｗ$_{b2}$－（ＣＨ$_2$）$_{a3}$－Ｗ$_{a6}$－、または－Ｗ$_{a7}$－（ＣＨ$_2$）$_{a4}$－ＣＲ’Ｒ”－Ｘ’’’－であり；
Ｒ’が、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキルまたはＴＭ－Ｗ$_{a8}$－Ｑ$_3$－Ｗ$_{c1}$－（ＣＨ$_2$）$_{a5}$－であり；
Ｒ”が、ＴＭ－Ｗ$_{a8}$－Ｑ$_3$－Ｗ$_{c1}$－（ＣＨ$_2$）$_{a5}$－であり；
Ｑ$_1$及びＱ$_3$が、それぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_{a6}$－（Ｘ$_1$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{b1}$－（ＣＨ$_2$）$_{a7}$－であり；
Ｘ$_1$及びＸ$_3$がそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、または－ＣＨ$_2$－であり；
Ｘ’’’が、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_{a8}$－Ｗ$_{a9}$－または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{a8}$－Ｗ$_{a9}$－であり；
Ｗ$_{a5}$、Ｗ$_{a6}$、Ｗ$_{a7}$、Ｗ$_{a8}$、及びＷ$_{a9}$が、それぞれ独立して－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＣＨ$_2$－であり；
Ｗ$_{b2}$が、アミド結合またはトリアゾリレンであり；
Ｗ$_{c1}$が、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり；
Ｑ$_2$が、下記（ｉ）～（ｉｉｉ）のいずれか１つを満たす炭素数１～５０の直鎖状または

分岐鎖状の飽和または不飽和のアルキレンであり；
（ｉｖ）アルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ$_2$－が、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、及び－Ｓ－から選択される１つ以上のヘテロ原子で置換され、
（ｖ）前記アルキレン中に少なくとも１つのアリーレンまたは、ヘテロアリーレンが含まれ、
（ｖｉ）前記アルキレンが、Ｃ$_1$－Ｃ$_{20}$アルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_{s1}$ＣＯＯＲ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_{s1}$ＣＯＲ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_{s2}$ＣＯＮＲ$_4$Ｒ$_5$、及び－（ＣＨ$_2$）$_{s2}$ＮＲ$_4$Ｒ$_5$からなる群から選択される１つ以上でさらに置換されており；
上記（ｉｉ）のアリーレンまたは、ヘテロアリーレンは、さらにニトロで置換されていてもよく；
Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、及びＲ$_5$はそれぞれ独立して水素またはＣ$_1$－Ｃ$_{15}$アルキルであり；
Ｘ$_2$は－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、または－ＣＨ$_2$－であり；
Ｕ$_1$が、以下の構造から選択される結合基によって、アスタリスク（＊）の位置でＢ’に結合しており：
【化９０】



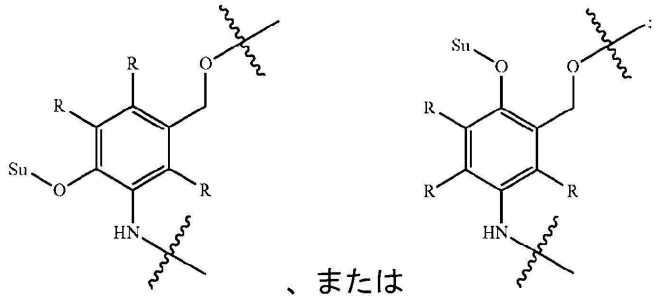
Ｒが、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールまたはＣ$_2$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールであり；
ＴＭ及びＢ’が、それぞれ独立して、特定の臓器、組織または細胞を選択的に薬物で標的とする特性、すなわち受容体に結合する特性を有するリガンドまたはタンパク質であり；
ａ１、ａ２、ａ３、ａ４、ａ５、ａ６、ａ８、ｂ１、ｐ１、ｐ２、ｐ３、及びｐ４が、それぞれ独立して、１～１０から選択される整数であり；
ａ７、ｙ、ｓ１、ｓ２、及びｓ４が、それぞれ独立して、０～１０から選択される整数であり；かつ
Ｒ$_1$及びＲ$_2$が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキルまたはＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルである、前記標的薬物コンジュゲート。
【請求項１７６】
請求項８３または８４に記載の薬物コンジュゲートにコンジュゲートしたＴＭ（標的化部分）を含む、式（ＶＩｃ）：

【化９１】



（ＶＩｃ）；

の標的薬物コンジュゲートであって、
式中：
ＴＭが標的化部分であり；
Ｇがグルクロン酸部分またはその誘導体であり；
Ｑが、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
Ｗが電子吸引基であり；
Ｚが水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり；
ｎが１～３から選択される整数であり、ｎが２以上の整数の場合、各Ｚ（複数可）は同一であるかまたは互いに異なっており；
ＬがＴＭとＷを接続するリンカーであり；かつ
Ｒ$_1$及びＲ$_2$が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキルまたはＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルである、前記標的薬物コンジュゲート
【請求項１７７】
請求項８３または８４に記載の薬物コンジュゲートにコンジュゲートしたＴＭ（標的化部分）を含む、式（ＶＩｄ）：
ＴＭ－Ｌ$_1$－（Ａ$_a$－Ｗ$_w$－Ｙ$_y$－Ｑ$_{1-4}$）$_p$
（ＶＩｄ）；の標的薬物コンジュゲートであって；
式中、ＴＭが標的化部分であり；
Ｌ$_1$がリガンド部分であり；
Ｑが、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
－Ａ$_a$－Ｗ$_w$－Ｙ$_y$－がリンカー部分であり；
Ａが任意選択のストレッチャー部分であり；
ａが、０～３から選択される整数であり；
各Ｗは独立して、以下の式：
【化９２】

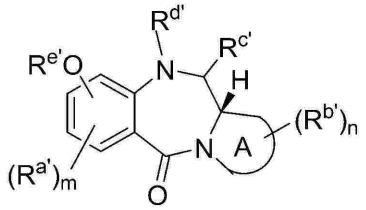


、または ；

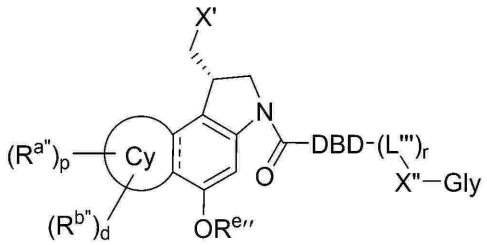
のうちの１つを有するグルクロニド単位であり、
Ｓｕが糖部分であり；

各Ｒが独立して水素、ハロゲン、－ＣＮ、または－ＮＯ$_2$であり；
ｗが、１～２から選択される整数であり；
Ｙが、任意選択の自己犠牲的なスペーサー部分であり；
ｙが、０～２から選択される整数であり；かつ
ｐが、１～２０から選択される整数である、標的薬物コンジュゲート。
【請求項１７８】
前記ＴＭが、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原性ポリペプチドの断片、またはリペボディである、請求項１７３～１７７のいずれか１項に記載のコンジュゲート。
【請求項１７９】
前記ＴＭが、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、抗体断片、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾免疫グロブリン分子から選択される抗体である、請求項１７８に記載のコンジュゲート。
【請求項１８０】
前記抗体が、ムロモナブ－ＣＤ３、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ（ハーセプチン）、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ－Ｉ^{131}、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セルトリズマブペゴル、ロミプロスチム、ＡＭＧ－５３１、ＣＮＴＯ－１４８、ＣＮＴＯ－１２７５、ＡＢＴ－８７４、ＬＥＡ－２９Ｙ、ベリムマブ、ＴＡＣＩ－Ｉｇ、第２世代抗ＣＤ２０、ＡＣＺ－８８５、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ペルツズマブ、ヒューマックスＣＤ２０、トレメリムマブ（ＣＰ－６７５　２０６）、チシリムマブ、ＭＤＸ－０１０、ＩＤＥＣ－１１４、イノツズマブオゾガマイシン、ＨｕＭａｘ　ＥＧＦＲ、アフリベルセプト、ＨｕＭａｘ－ＣＤ４、Ａｌａ－Ａｌａ、ＣｈＡｇｌｙＣＤ３、ＴＲＸ４、カトゥマキソマブ、ＩＧＮ１０１、ＭＴ－２０１、プレゴボマブ、ＣＨ－１４．１８、ＷＸ－Ｇ２５０、ＡＭＧ－１６２、ＡＡＢ－００１、モタビズマブ、ＭＥＤＩ－５２４、エフムグマブ、オーログラブ、ラキシバクマブ、第三世代抗ＣＤ２０、ＬＹ２４６９２９８、及びベルツズマブから選択される、請求項１７９に記載のコンジュゲート。
【請求項１８１】
請求項１７３～１８０のいずれか１項に記載の標的薬物コンジュゲートを含む医薬組成物。
【請求項１８２】
式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）によって表される化合物：

【化９３】



（ＶＩＩ）；または



（ＶＩＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩であって；
式中：
Ａが複素環であり；
各Ｒ^{a}’及びＲ^{b}’が独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
２つのジェミナルＲ^{b}’が任意選択で一緒になってオキソまたは＝ＣＨ$_2$を形成するか；
あるいは、２つのＲ^{b}’が、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；
Ｒ^{c}’が、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；
Ｒ^{d}’が、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ただし、少なくとも１つのＲ^{c}’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲ^{d}’が－Ｌ”－Ｇｌｙであることを条件とし；
Ｒ^{e}’が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｍが、０～３から選択される整数であり；
ｎが、原子価に応じて０～８から選択される整数であり；
環Ｃｙが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルから選択され；

【化９４】

が、単結合または二重結合であり；
Ｘ’が、ハロゲンであり；
Ｘ”が、－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－であり；

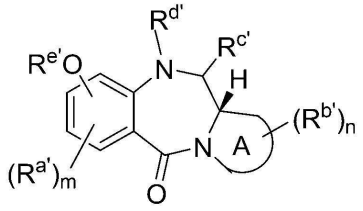
各Ｒａ”及びＲｂ”が独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
ｄが、０～４から選択される整数であり；
ｒが、０～１から選択される整数であり；
各Ｌ’’’が結合またはリンカーであり、
Ｒｅ”が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｐが、０～４から選択される整数であり；
ＤＢＤが、ＤＮＡ結合ドメインであり；
Ｌ”が結合またはリンカーであり；かつ
Ｇｌｙが、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。

【請求項１８３】
各Ｌ’’’が、任意選択で１つ以上の二重結合及び／または三重結合を含む、１６－Ｃ１００の直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和アルキレン部分である、請求項１８２に記載の化合物。

【請求項１８４】
各ｐ及び各ｄが独立して０～１の整数である、請求項１８２に記載の化合物。

【請求項１８５】
請求項１８２に記載の化合物であって、式（ＶＩＩ）：

【化９５】



（ＶＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される、前記化合物。

【請求項１８６】
Ａが５員から６員の複素環である、請求項１８２～１８５のいずれか１項に記載の化合物。

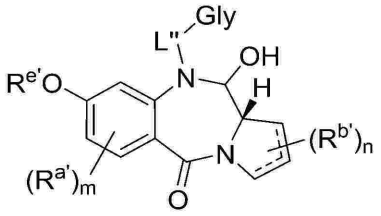
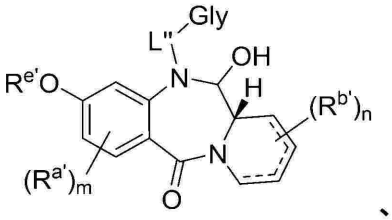
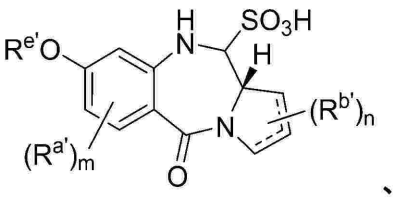
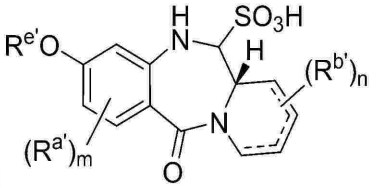
【請求項１８７】
Ｒｃ’がヒドロキシルである、請求項１８２～１８６のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１８８】
Ｒｄ’が水素、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－１０シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項１８２～１８７のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１８９】
Ｒｄ’がＬ”－Ｇｌｙである、請求項１８８に記載の化合物。

【請求項１９０】
請求項１８５に記載の化合物であって、前記化合物が以下：

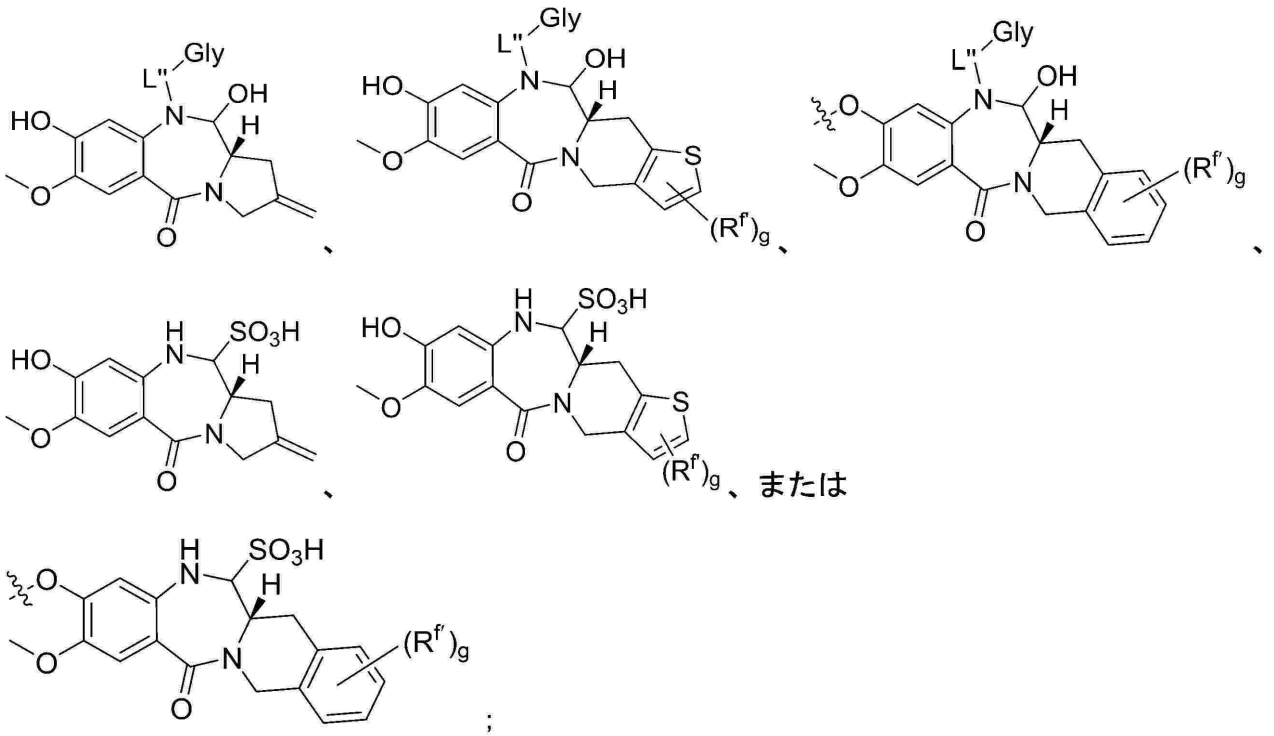
【化９６】


、

、

、

または ;

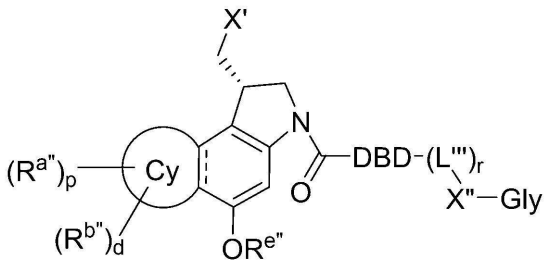
あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；
式中、
【化９７】

が、単結合または二重結合である、前記化合物。
【請求項１９１】
Ｒ^{a}’が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項１８２～１９０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９２】
２つのジェミナルＲ^{b}’が一緒になって＝ＣＨ$_{2}$を形成する、請求項１８２～１９１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９３】
２つのＲ^{b}’が介在原子と一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成する、請求項１８２～１９１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９４】
２つのＲ^{b}’が介在する原子と一緒になってアリールまたは、ヘテロアリールを完成する、請求項１９３に記載の化合物。
【請求項１９５】
２つのＲ^{b}’が介在する原子と一緒になってアリールを完成する、請求項１９３に記載の化合物。
【請求項１９６】
Ｒ^{e}’が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項１８２～１９５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９７】
Ｒ^{e}’が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{3-10}$シクロアルキルである、請求項１９６に記載の化合物。

【請求項１９８】
Ｒｅ’が水素である、請求項１９７に記載の化合物。
【請求項１９９】
請求項１８５または１９０に記載の化合物であって、前記化合物が以下：
【化９８】



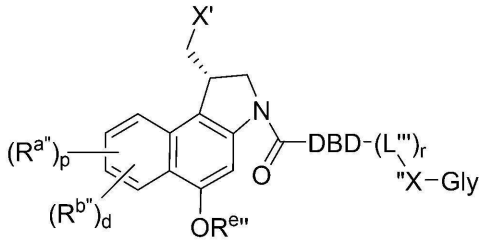
；
あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記化合物。
【請求項２００】
請求項１８２に記載の化合物であって、式（ＶＩＩＩ）：
【化９９】



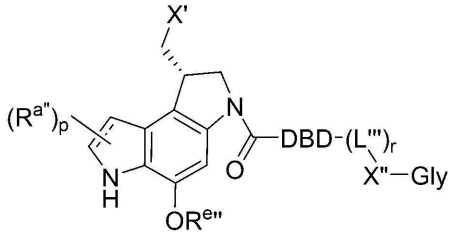
（ＶＩＩＩ）；
あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される、前記化合物。
【請求項２０１】
Ｃｙが、フェニルである、請求項２００に記載の化合物。
【請求項２０２】
Ｃｙがピロリジンまたはピロールである、請求項２００に記載の化合物。
【請求項２０３】

請求項２００に記載の化合物であって、式（ＶＩＩＩａ）または（ＶＩＩＩｂ）の構造：

【化１００】



（ＶＩＩＩａ）；



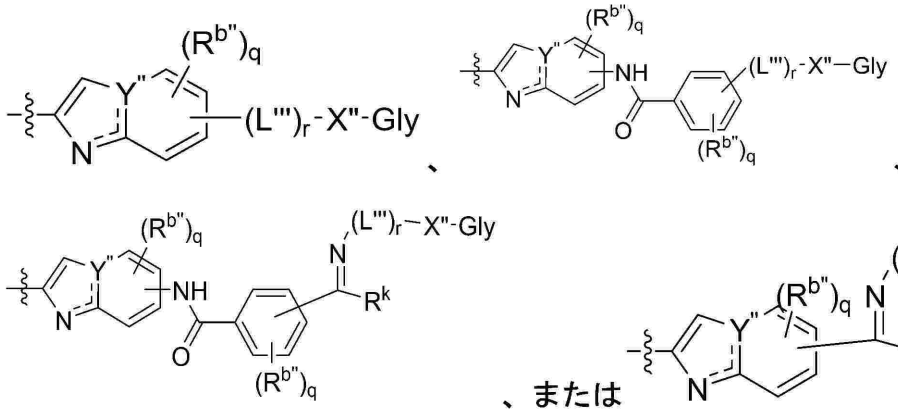
（ＶＩＩＩｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩を有する、前記化合物。

【請求項２０４】

請求項２００～２０３のいずれか１項に記載の化合物であって、前記ＤＢＤ－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙ単位が：

【化１０１】



、または

；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；

式中：

Ｙ”がＣまたはＮであり；

Ｘ”が－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－から選択され；

Ｒが、水素またはアルキルであり；

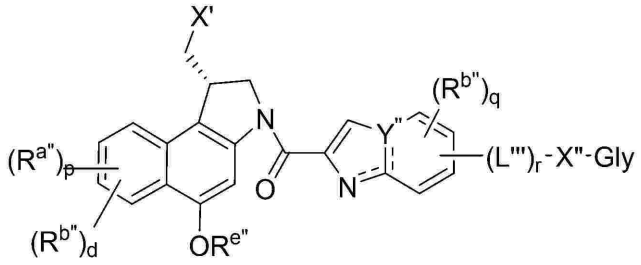
ｒが、０～１の整数であり；

各Ｒ^{b}”が独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、

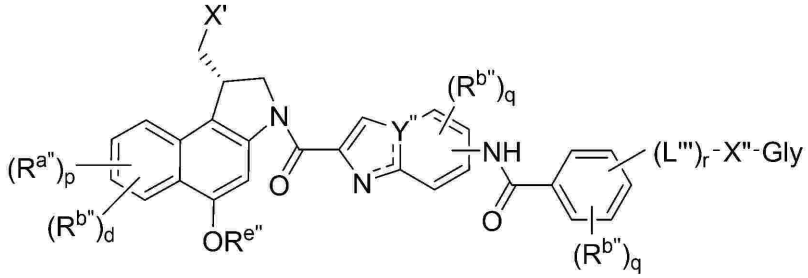
シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
Ｒ^{k}がアルキル、好ましくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｑが、０～３から選択される整数であり；かつ
【化１０２】

が、単結合または二重結合である、前記化合物。
【請求項２０５】
請求項２００～２０４のいずれか１項に記載の化合物であって、式（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｅ）、または（ＶＩＩＩｆ）の構造：

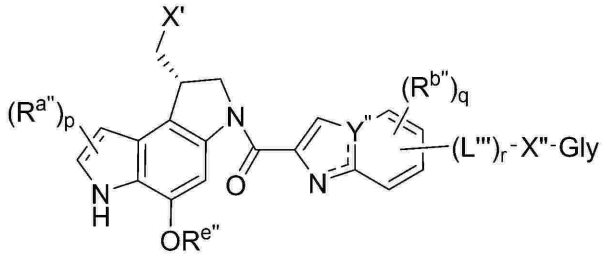
【化１０３】



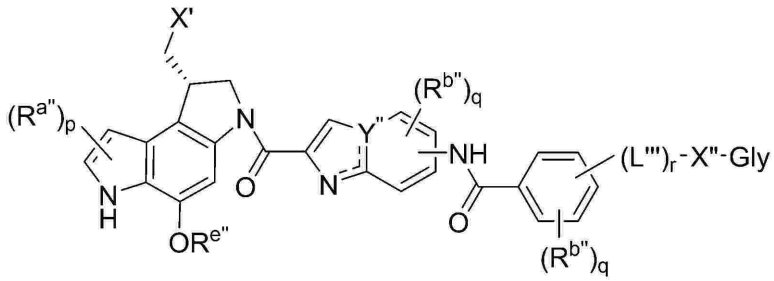
（ＶＩＩＩｃ）；



（ＶＩＩＩｄ）；



（ＶＩＩＩｅ）；



（ＶＩＩＩｆ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩を有する、前記化合物。

【請求項２０６】

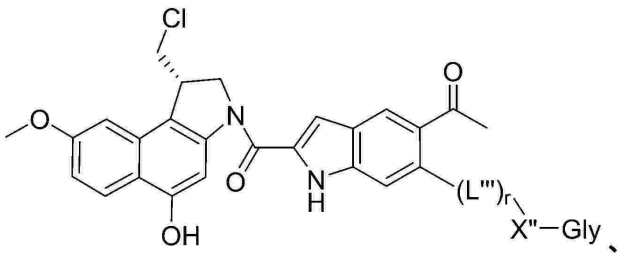
請求項２００～２０５のいずれか１項に記載の化合物であって、

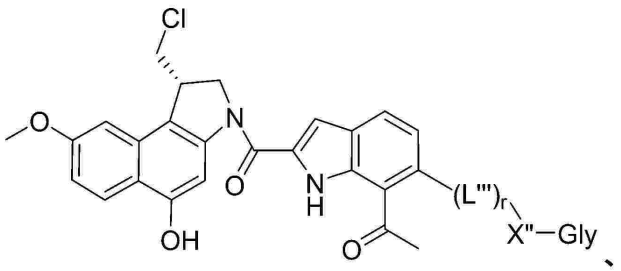
各Ｒ^{a}”が独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ

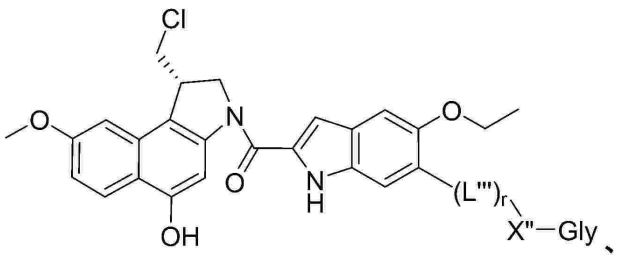
各Ｒ^{b}’が、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ヘテロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、前記化合物。

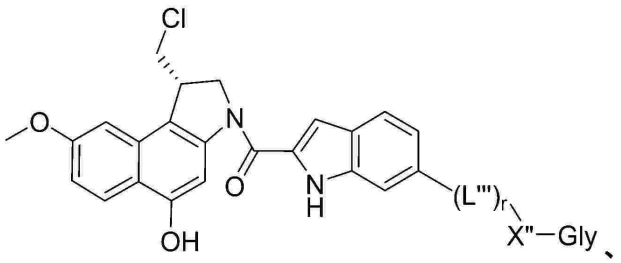
【請求項２０７】
式中、Ｘ’がＣｌである、請求項２００～２０６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０８】
式中、Ｘ’がＢｒである、請求項２００～２０７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０９】
式中、Ｙ”がＣである、請求項２００～２０８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１０】
式中、Ｙ”がＮである、請求項２００～２０８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１１】
Ｒｅ’が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールである、請求項２００～２１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１２】
Ｒｅ’が水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員のヘテロアリールである、請求項２１１に記載の化合物。
【請求項２１３】
Ｒｅ’が水素、C_{1-6}アルキル、またはC_{3-10}シクロアルキルである、請求項２１２に記載の化合物。
【請求項２１４】
式中、Ｒｅ”が水素である、請求項２１３に記載の化合物。
【請求項２１５】
請求項２００に記載の化合物であって、前記化合物が以下：

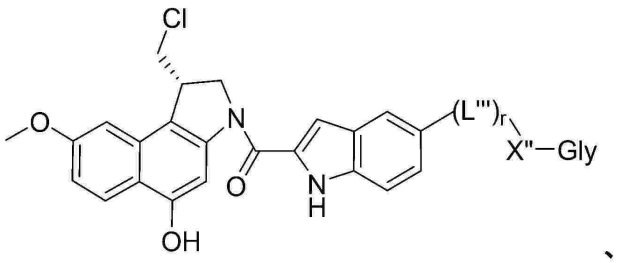
【化１０４－１】


Cl
O
N
O
N
H
O
(L''')r
X''—Gly
OH
、

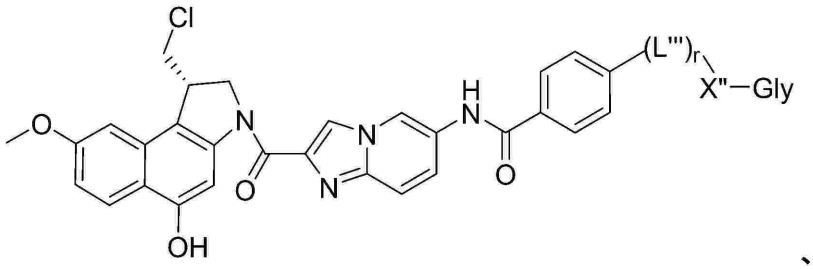

Cl
O
N
O
N
H
(L''')r
X''—Gly
OH
O
、


Cl
O
N
O
N
H
O
(L''')r
X''—Gly
OH
、

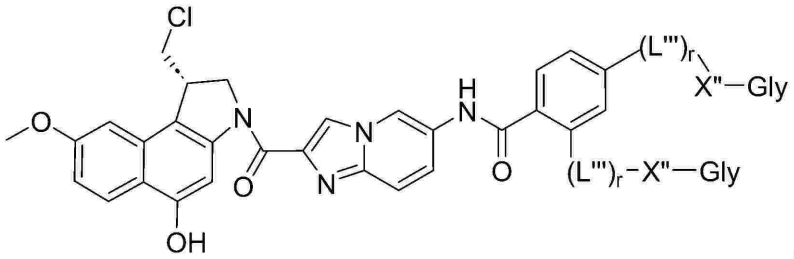

Cl
O
N
O
N
H
(L''')r
X''—Gly
OH
、


Cl
O
N
O
N
H
(L''')r
X''—Gly
OH
、

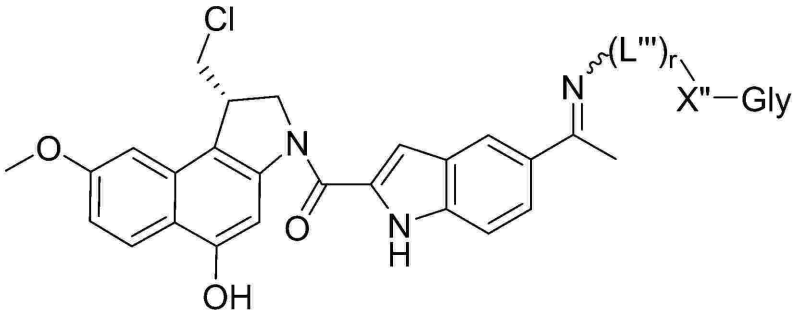
【化１０４－２】



、



、または



；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される、前記化合物。

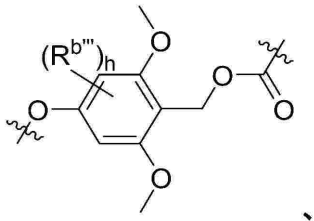
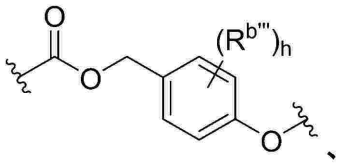
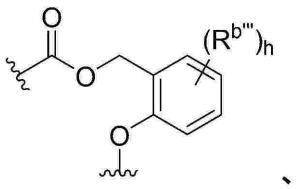
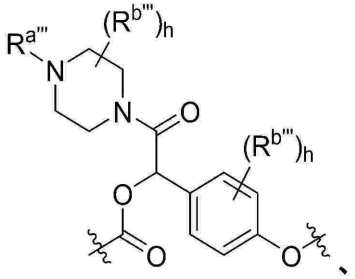
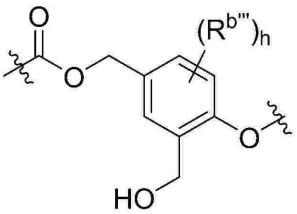
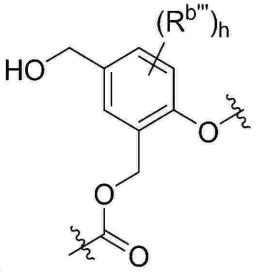
【請求項２１６】

式中、Ｌ’’’が結合である、請求項２００～２１５のいずれか１項に記載の化合物。

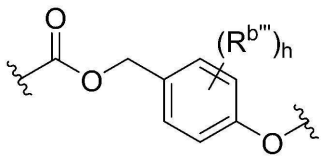
【請求項２１７】

請求項２００～２１５のいずれか１項に記載の化合物であって、式中、Ｌ’’’が、

【化１０５】

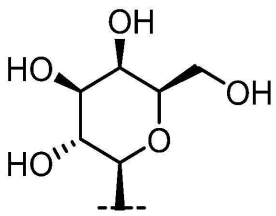
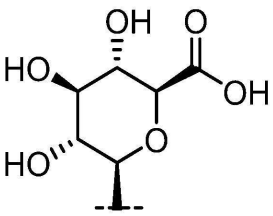

、

、

、

、

、または


から選択されるリンカーであり；
式中：
Ｒａ’’’が、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
各Ｒｂ’’’が独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｈが、原子価に応じて０～４から選択される整数である、前記化合物。
【請求項２１８】
請求項２１７に記載の化合物であって、式中、Ｌ’’’が
【化１０６】

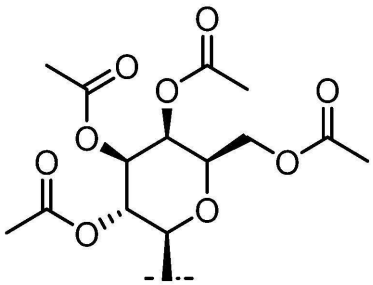
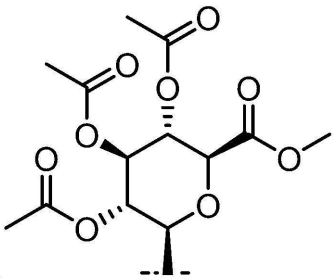


である、前記化合物。
【請求項２１９】
式中、Ｇｌｙが単糖類である、請求項１８２～２１８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２２０】
式中、Ｇｌｙがグルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である、請求項２１９に記載の化合物。
【請求項２２１】
請求項２２０に記載の化合物であって、式中、Ｇｌｙが、

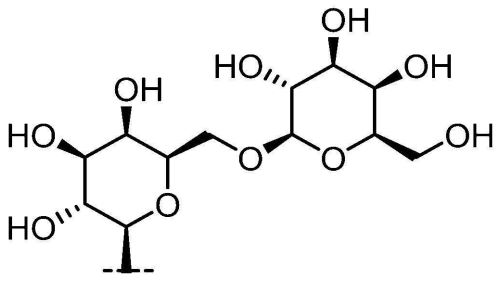
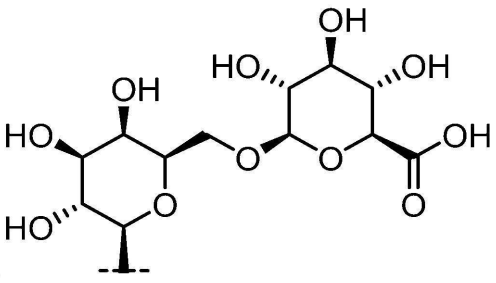
【化１０７】

であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記化合物。
【請求項２２２】
請求項２２１に記載の化合物であって、式中、Ｇｌｙが、
【化１０８】

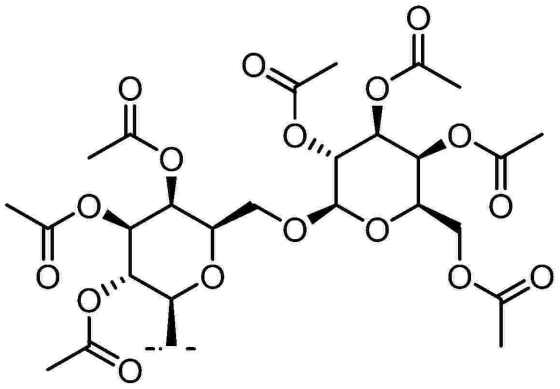
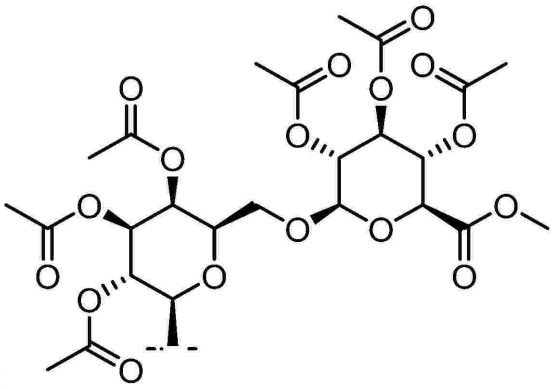



である、前記化合物。
【請求項２２３】
式中、Ｇｌｙが二糖類である、請求項１８２～２１８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２２４】
式中、Ｇｌｙが、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である、請求項２２３に記載の化合物。
【請求項２２５】
請求項２２４に記載の化合物であって、式中、Ｇｌｙが、
【化１０９】

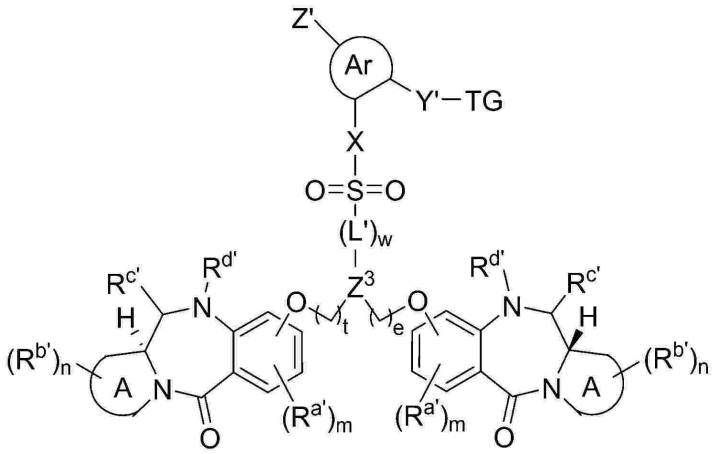
であり、

任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記化合物。
【請求項２２６】
請求項２２５に記載の化合物であって、式中、Ｇｌｙが、
【化１１０】

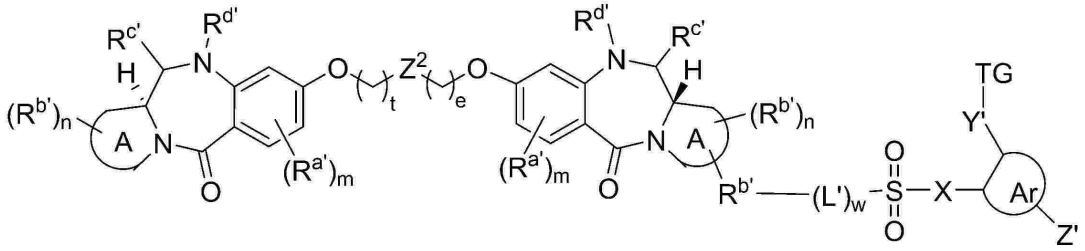

、または


である、前記化合物。
【請求項２２７】
Ｘ”がアノマー位置でＧｌｙに結合している、請求項１８２～２２６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２２８】
請求項１８２～２２７のいずれか１項に記載の化合物及びリンカー基を含む薬物コンジュゲート。
【請求項２２９】
請求項２２８に記載の薬物コンジュゲートであって、式（ＩＸ）、（Ｘ）、または（ＸＩ）：

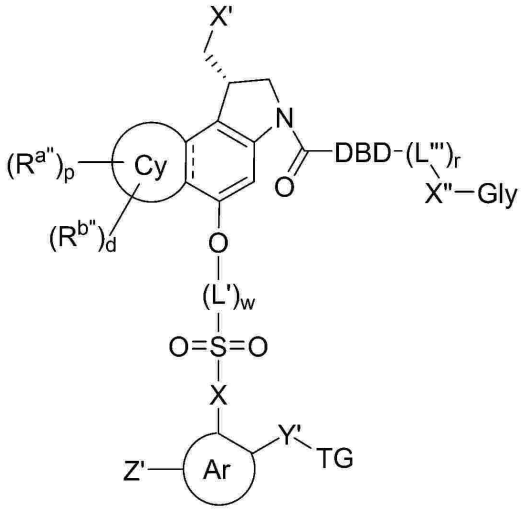
【化１１１】



（ＩＸ）；



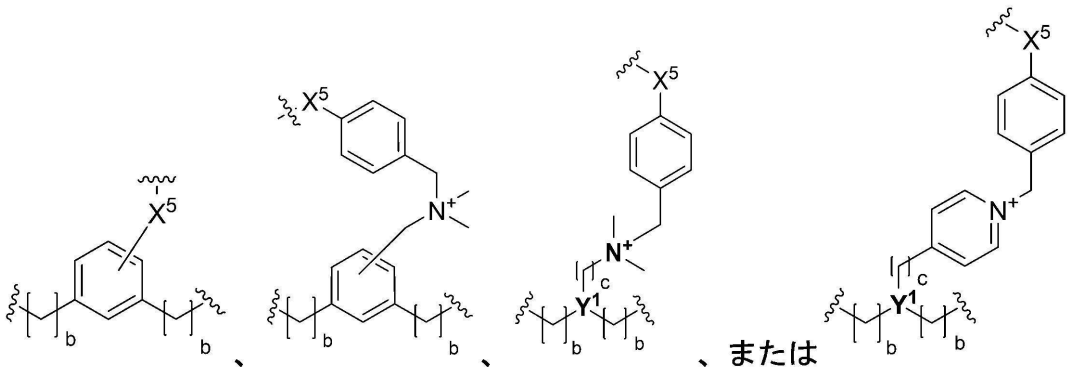
（Ｘ）；または



（ＸＩ）；

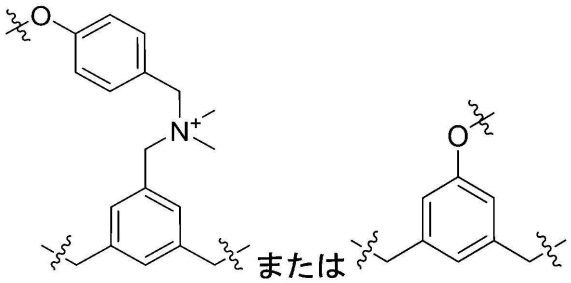
あるいは、その薬学的に許容される塩によって示され；
式中：
Ｚ’がカップリング基であり；
Ａｒが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルであり；
Ｙ’が、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－、または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｓ－であり、ｙが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され；
ＴＧが、活性化時に、ＳＯ$_{2}$と反応して（Ｑ）$_{q}$－（Ｌ’）$_{w}$を置換し得、Ｘ－ＳＯ$_{2}$及びＡｒの介在原子を含む５～６員環を形成するＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するトリガー基

であり；
Ｘが－Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－、または－Ｎ（Ｒ^{c}）－であり；
Ｌ’が、存在する場合、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子を介してＳＯ$_{2}$に結合するスペーサー部分であり、Ｌ’とＳＯ$_{2}$との間の結合の開裂が、活性薬剤の放出を促進するように選択され；
ｗが、０～１から選択される整数であり；
ｒが、０～１の整数であり；
Ｚ^{2}が、結合基であり；
Ｚ^{3}が、結合基であり；
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}及びＲ^{c}が、それぞれ独立して水素または低級アルキルであり；
ｙが、０～１から選択される整数であり；
ｔは、１～５の整数であり；かつ
ｅは、１～５の整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２３０】
請求項２２９に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｚ^{3}が以下：
【化１１２】

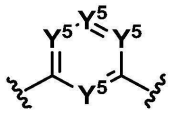


から選択され；
式中：
Ｘ^{5}が、－Ｏ－または－ＮＲ^{x}－であり；
Ｙ^{1}が、ＣＲ^{y}、またはＮであり；
Ｒ^{x}及びＲ^{y}がそれぞれ独立して水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり；
各ｂが、独立して１～３の整数であり；かつ
ｃが、１～５の整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２３１】
請求項２３０に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｚ^{3}が以下：

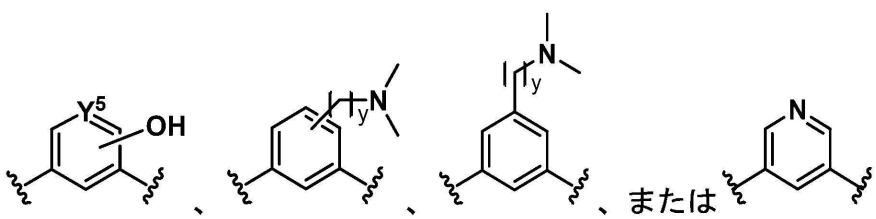
【化１１３】



から選択される、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２３２】
Ｚ^{2}がメチレンである、請求項２２９に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２３３】
請求項２２９に記載の薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ^{2}が、
【化１１４】

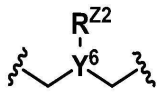


であり、
式中、
Ｙ^{5}が、ＣＲ^{Ｙ１}またはＮであり、ただしＹ^{5}の１つのみがＮであり；
Ｒ^{Ｙ１}が、Ｈ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、または（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$（Ｒ^{Ｙ１ａ}）であり；
Ｒ^{Ｙ１ａ}が、アミノ（例えば、２級または３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｙが、１～約１０の値を有する整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２３４】
請求項２３３に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｚ^{2}が
【化１１５】



である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２３５】
請求項２２９に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｚ^{2}が、

【化１１６】

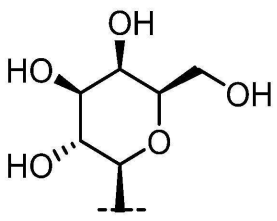


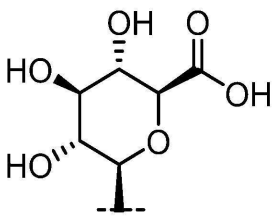
であり、
式中：
Ｙ^{6}が、ＣＲ^{Ｙ２}またはＮであり；
Ｒ^{Ｙ２}が、Ｈまたはアルキル、好ましくは低級アルキルであり；
Ｒ^{Ｚ２}が、（ＣＨ$_{2}$）$_{z}$Ｒ^{Ｚ２ａ}であり；
Ｒ^{Ｚ２ａ}が、アミノ（好ましくは３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、またはヘテロアリールであり；かつ
ｚが、０～約１０の値を有する整数である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２３６】
請求項２３５に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、Ｚ^{2}が
【化１１７】



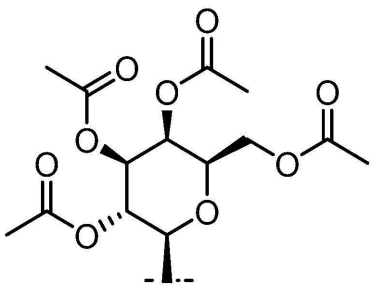
である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２３７】
Ａｒがアリールである、請求項２２９～２３６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２３８】
ＡｒがＣ$_{6-10}$アリールである、請求項２３７に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２３９】
Ａｒがフェニルである、請求項２３８に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４０】
Ａｒがヘテロアリールである、請求項２２９～２３６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４１】
Ａｒが５～１０員のヘテロアリールである、請求項２４０に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４２】
Ｙ’が、－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－または－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｏ－である、請求項２２９～２４１のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４３】
Ｙ’が－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｏ－である、請求項２４２に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４４】
ｙが０である、請求項２４２または２４３に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４５】

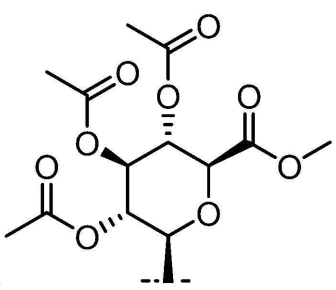
ｙが１である、請求項２４２または２４３に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４６】
Ｘが－Ｏ－または－Ｎ（Ｒ^{c}）－である、請求項２２９～２４５のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４７】
式中Ｘが－Ｏ－である、請求項２４６に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４８】
Ｌ’がスペーサー部分であり、－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－結合（活性剤のヘテロ原子を含む）を形成する、請求項２２９～２４７のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２４９】
式中、ＴＧが単糖類である、請求項２２９～２４８のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２５０】
式中、ＴＧが、グルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である、請求項２４９に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２５１】
請求項２５０に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化１１８】



または


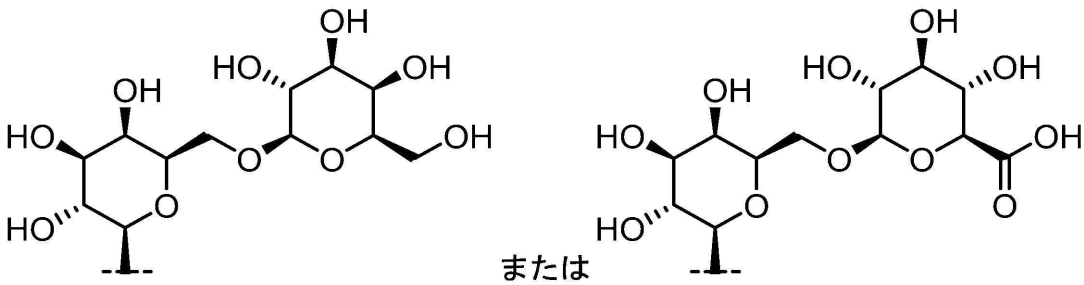
であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２５２】
請求項２５１に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化１１９】



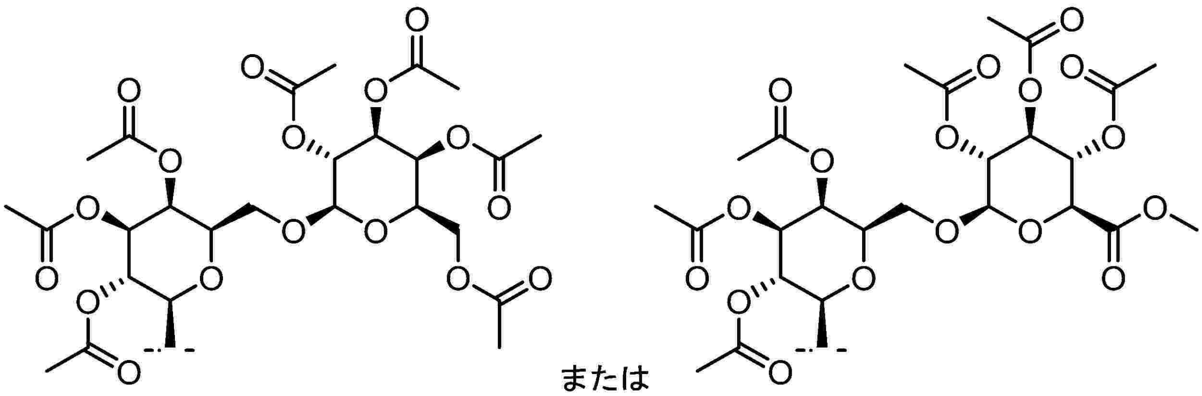
または


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２５３】
式中、ＴＧが二糖類である、請求項２２９～２５４のいずれか１項に記載の薬物コンジ

ュゲート。
【請求項２５４】
　式中、ＴＧが、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である、請求項２５３に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２５５】
　請求項２５４に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化１２０】

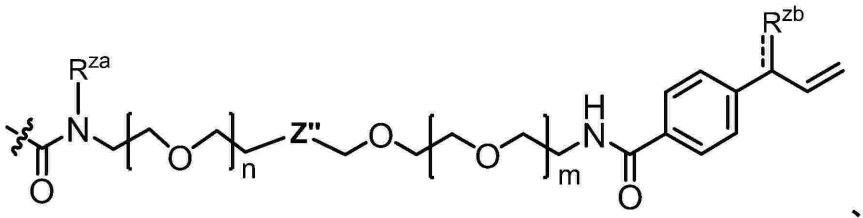


であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２５６】
　請求項２５５に記載の薬物コンジュゲートであって、式中、ＴＧが、
【化１２１】

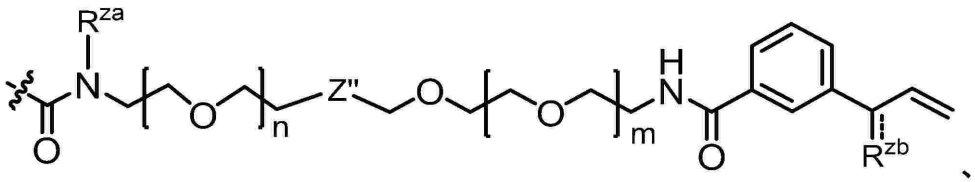


である、前記薬物コンジュゲート。
【請求項２５７】
　Ｙ’がアノマー位置でＴＧに結合している、請求項２２９～２５６のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート。
【請求項２５８】
　請求項２２９～２５７のいずれか１項に記載のコンジュゲートであって、式中Ｚ’が以下

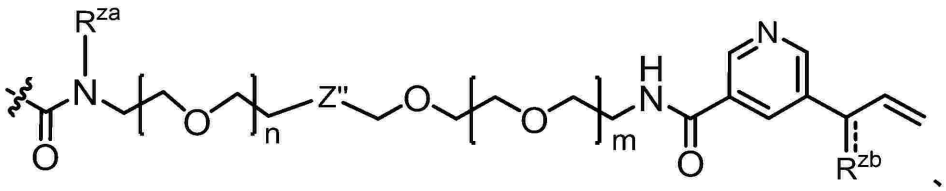
【化１２２－１】



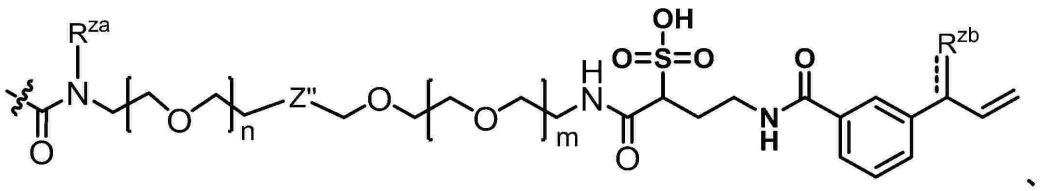
、



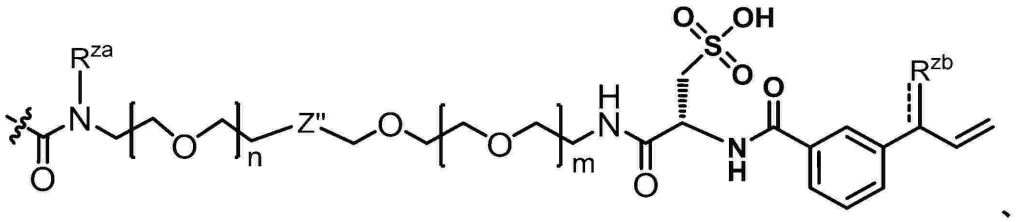
、



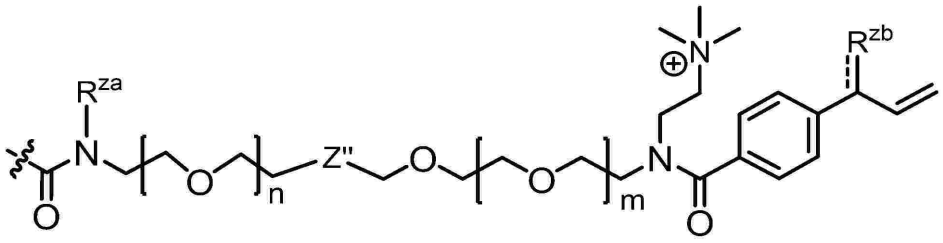
、



、

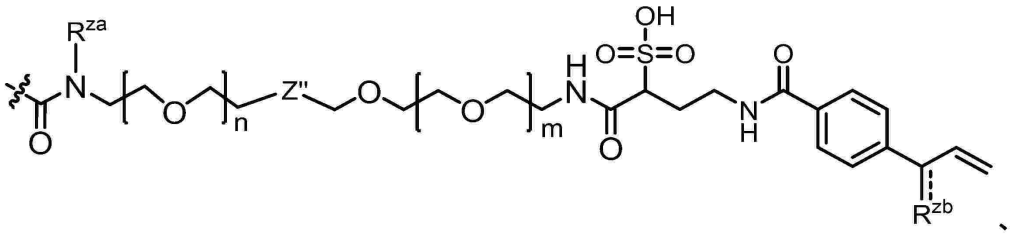


、

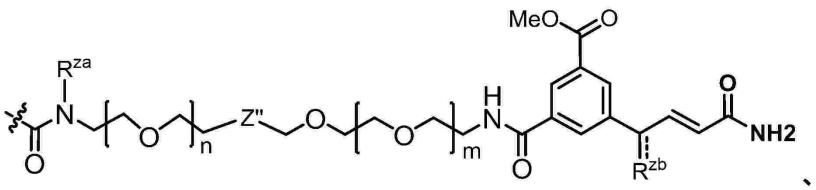


、

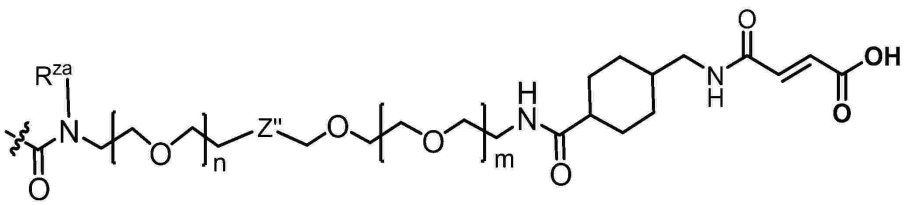
【化１２２－２】



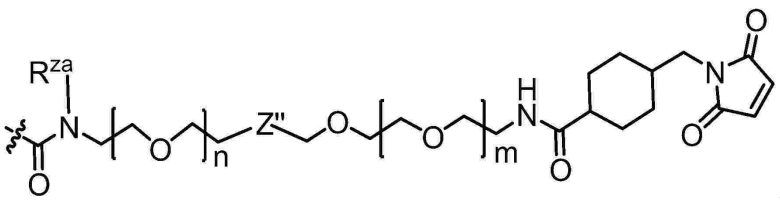
、



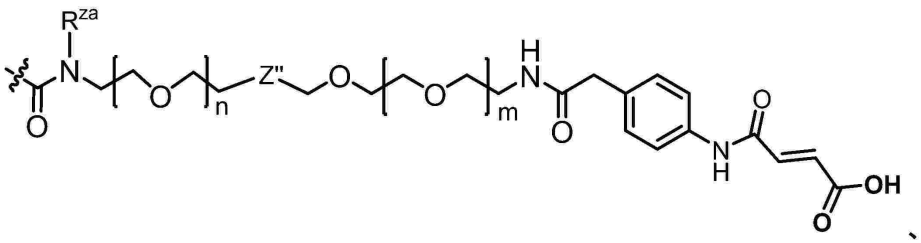
、



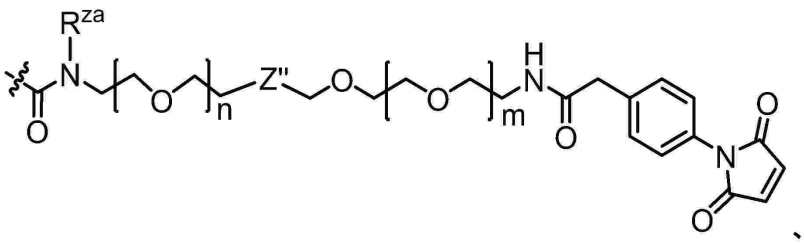
、



、

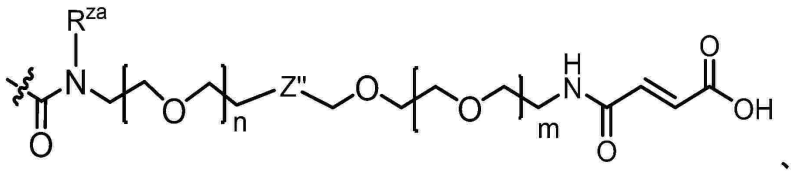


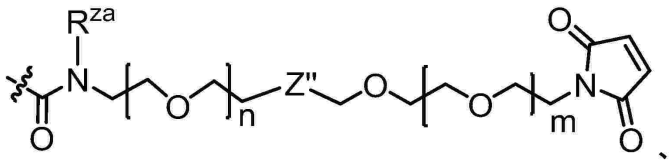
、

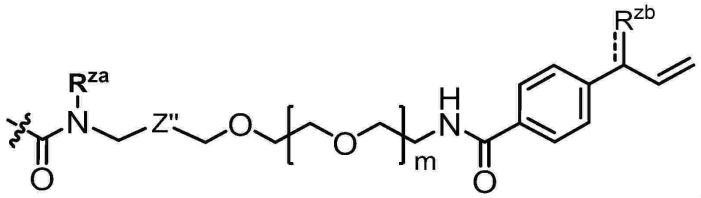


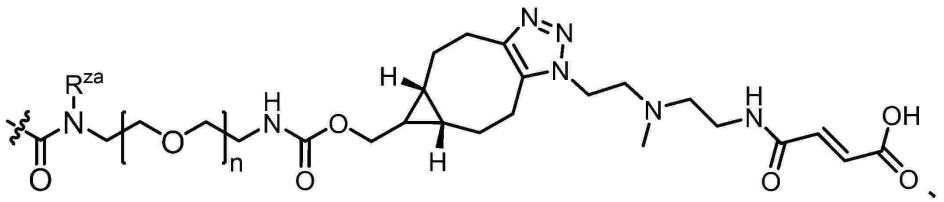
、

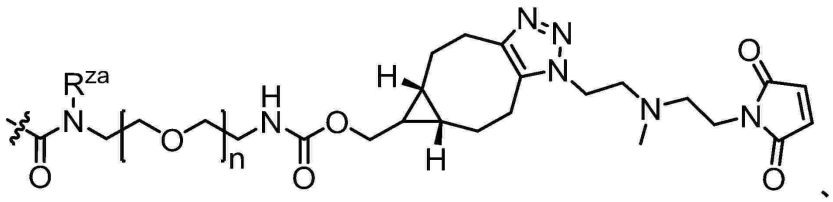
【化１２２－３】

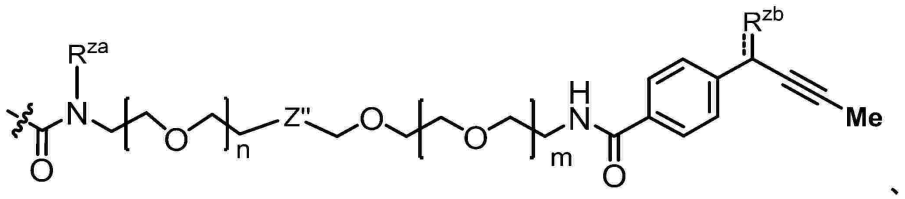

、

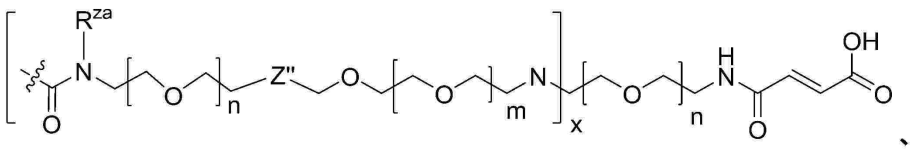

、


、

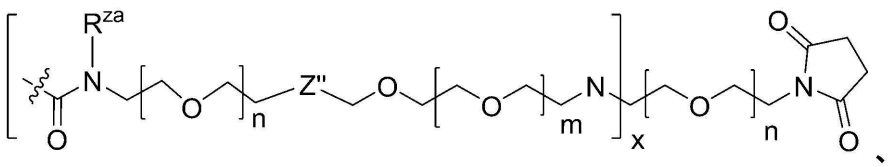

、


、


、

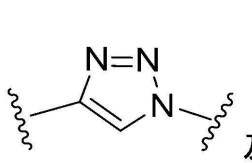

、及び

【化１２２－４】

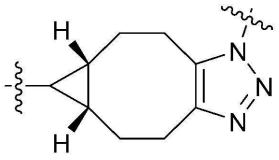

、

から選択され、
式中：
R^{za}が、Ｈまたはメチルであり；
R^{zb}が、－ＯＨ、＝Ｏ、または＝ＮＯＨであり；
ｍ及びｎが、それぞれ１～１０から選択される整数であり；
ｘが１～２から選択される整数であり；
【化１２３】

が、単結合または二重結合であり；かつ
Ｚ”が以下
【化１２４】

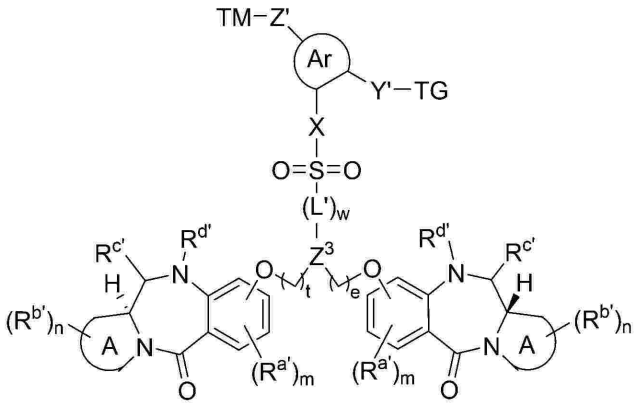


及び

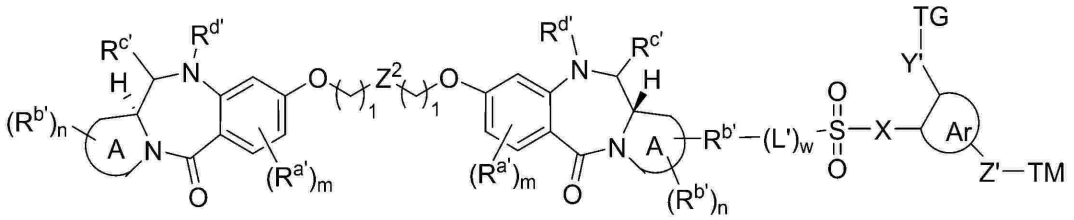


から選択される、前記コンジュゲート。
【請求項２５９】
請求項２２８～２５８のいずれか１項に記載の薬物コンジュゲート及びＴＭ（標的化部分）を含む、標的薬物コンジュゲート。
【請求項２６０】
請求項２５９に記載の標的薬物コンジュゲートであって、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）または（ＸＩＶ）：

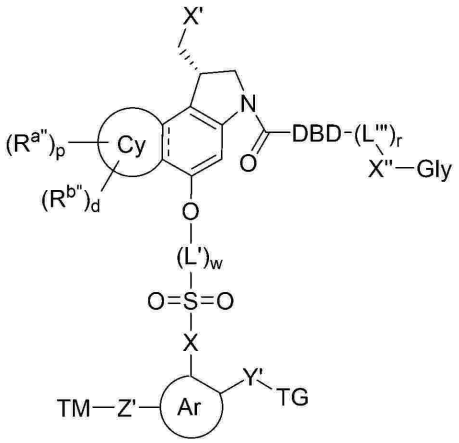
【化１２５】



（ＸＩＩ）；



（ＸＩＩＩ）；または



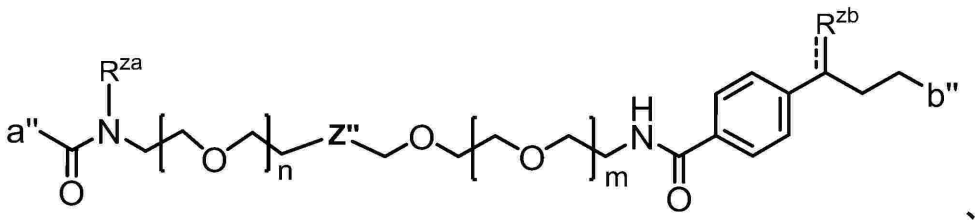
（ＸＩＶ）；

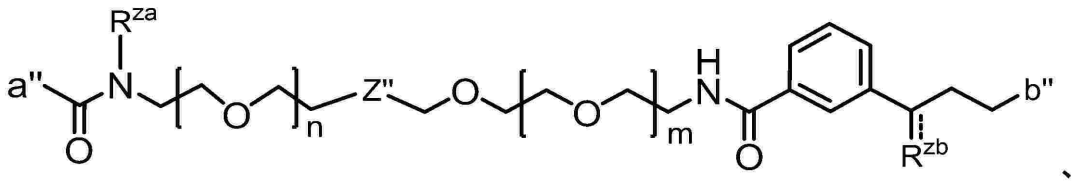
あるいは、その薬学的に許容される塩によって示され；
式中、ＴＭは、標的化部分である、前記標的薬物コンジュゲート。

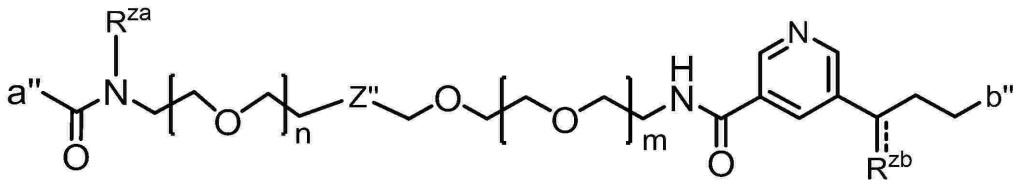
【請求項２６１】

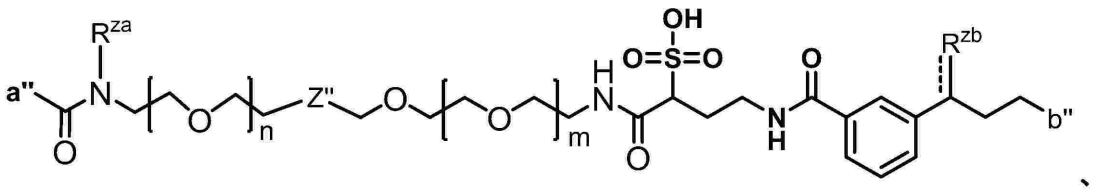
請求項２６０に記載の標的薬物コンジュゲートであって、式中Ｚ’が以下

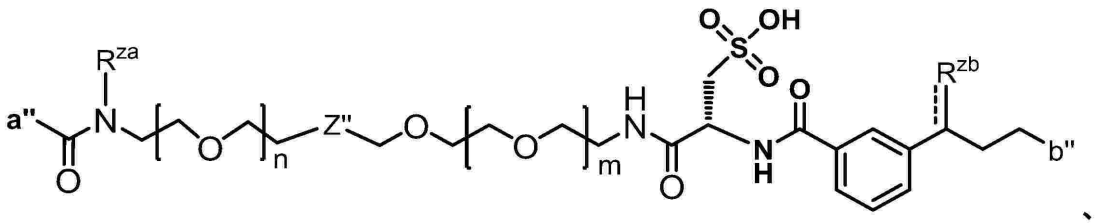
【化１２６－１】

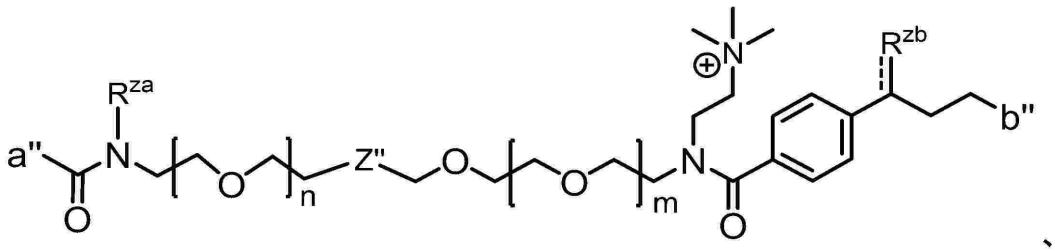




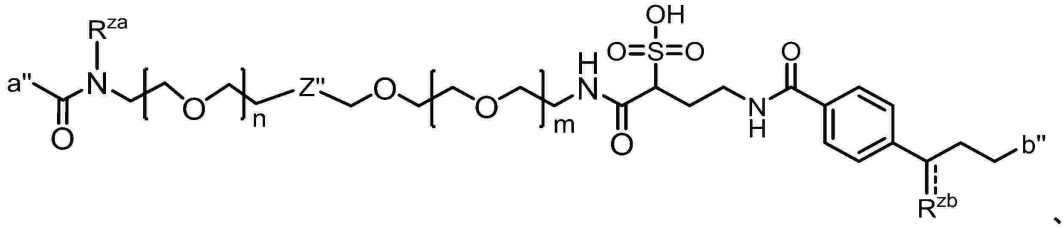




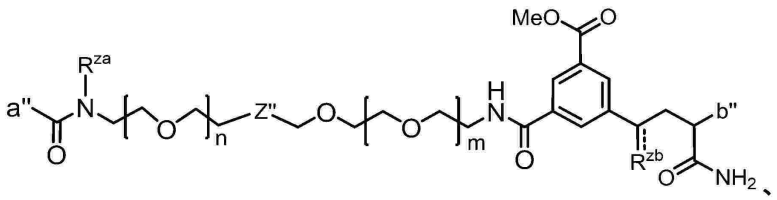




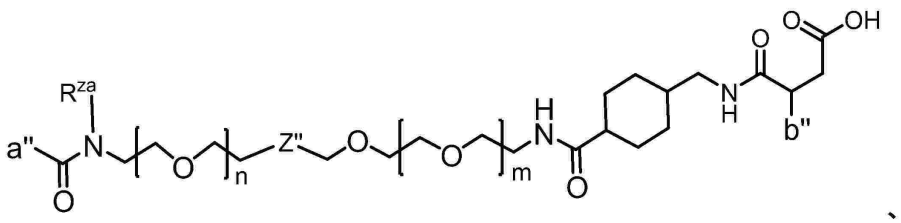
【化１２６－２】



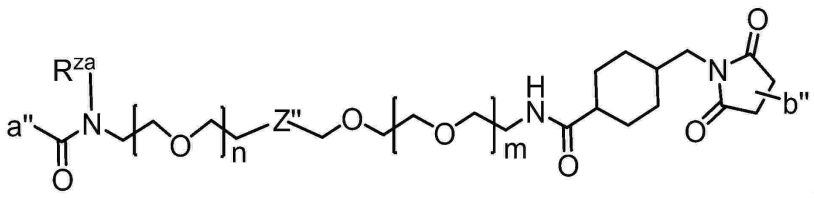
、



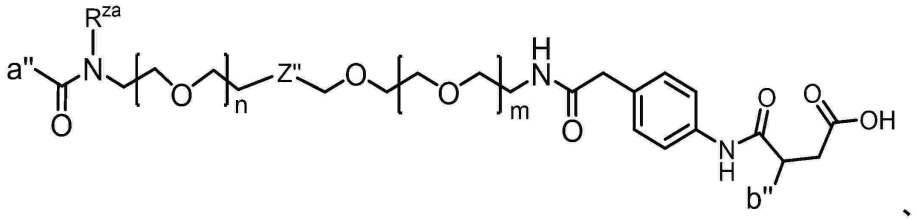
、



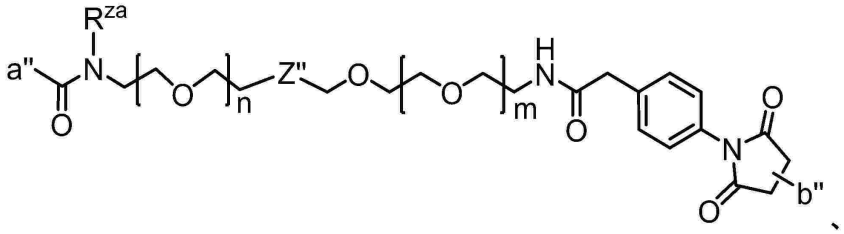
、



、

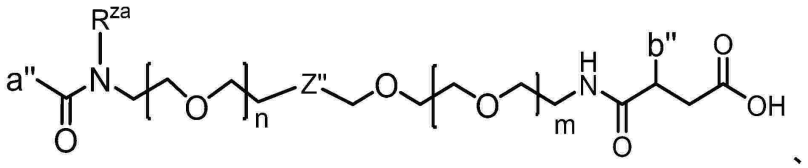


、

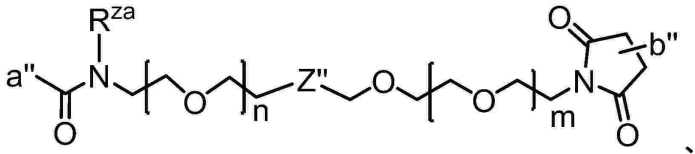


、

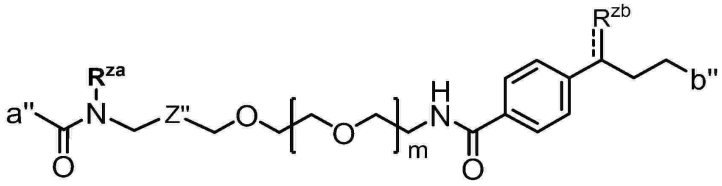
【化１２６－３】



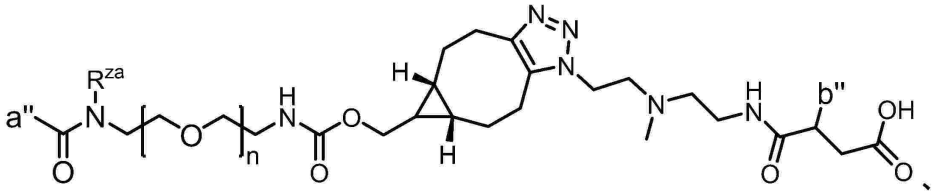
、



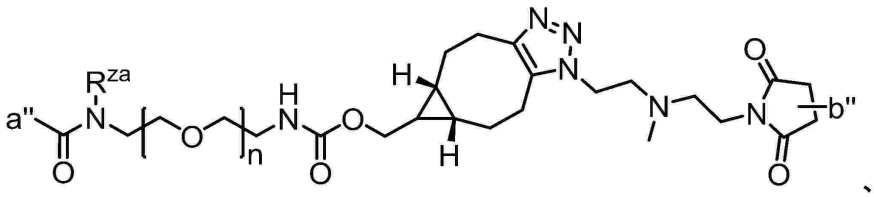
、



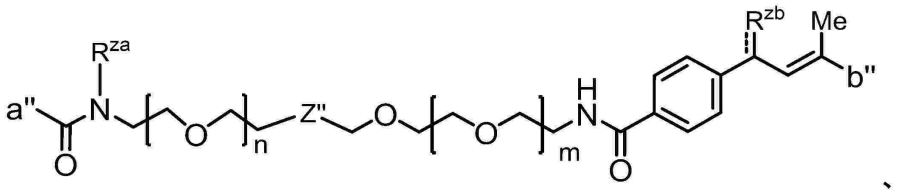
、



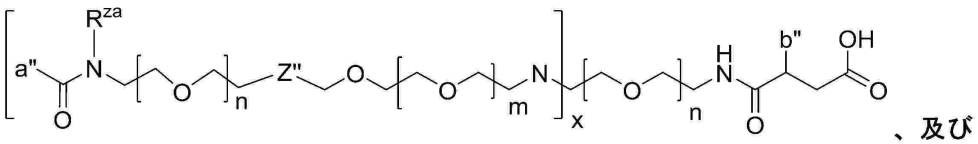
、



、

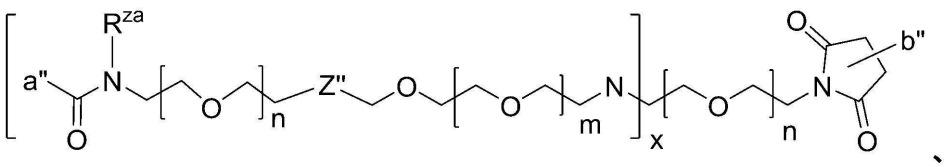


、



、及び

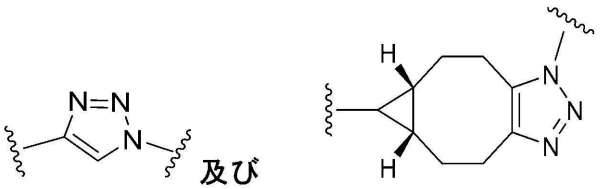
【化１２６－４】



、

式中、
R^{za}が、Ｈまたはメチルであり；
R^{zb}が、－ＯＨ、＝Ｏ、または＝ＮＯＨであり；
ｎ及びｍがそれぞれ独立して１～１０から選択される整数であり；
ｘが１～２から選択される整数であり；
【化１２７】

が、単結合または二重結合であり；
ａ”がＺ’と薬物コンジュゲートとの間の結合を表し；
ｂ”がＺ’とＴＭの間の結合を表し；かつ
Ｚ”が以下
【化１２８】



から選択される、前記標的薬物コンジュゲート。
【請求項２６２】
前記ＴＭが、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原性ポリペプチドの断片、またはリペボディである、請求項２５９～２６１のいずれか１項に記載の標的薬物コンジュゲート。
【請求項２６３】
前記ＴＭが、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、抗体断片、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾免疫グロブリン分子から選択される抗体である、請求項２６２に記載の標的薬物コンジュゲート。
【請求項２６４】
前記抗体が、ムロモナブ－ＣＤ３、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ（ハーセプチン）、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ－I^{131}、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セルトリズマブペゴル、ロミプロスチム、ＡＭＧ－５３１、ＣＮＴＯ－１４８、ＣＮＴＯ－１２７５、ＡＢＴ－８７４、ＬＥＡ－２９Ｙ、ベリムマブ、ＴＡＣＩ－Ｉｇ、第２世代抗ＣＤ２０、ＡＣＺ－８８５、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ペルツズマブ、ヒューマックスＣＤ２０、トレメリムマブ（ＣＰ－６７５　２０６）、チシリムマブ、ＭＤＸ－０１０、ＩＤＥＣ－１１４、イノツズマブオゾガマイシン、ＨｕＭａｘ　ＥＧＦＲ、アフリベルセプト、ＨｕＭａｘ－ＣＤ４、Ａｌａ－Ａｌａ、ＣｈＡｇｌｙＣＤ３、ＴＲＸ４、カトゥマキソマブ、ＩＧＮ１０１、ＭＴ－２０１、プレゴボマブ、ＣＨ－１４．１８、ＷＸ－Ｇ２５０、ＡＭＧ－１６２、ＡＡＢ－００

１、モタビズマブ、ＭＥＤＩ－５２４、エフムグマブ、オーログラブ、ラキシバクマブ、第三世代抗ＣＤ２０、ＬＹ２４６９２９８、及びベルツズマブから選択される、請求項２６２に記載の標的薬物コンジュゲート。

【請求項２６５】

請求項１～２６４のいずれか１項に記載の化合物、薬物コンジュゲート、標的薬物コンジュゲート、または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、がんを治療する方法。

【請求項２６６】

前記がんが、白血病、リンパ腫、乳癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、神経膠腫、肺癌、気管支癌、結腸直腸癌、膵臓癌、食道癌、肝臓癌、膀胱癌、腎臓癌、腎盂癌、口腔癌、咽頭癌、子宮体癌、または黒色腫から選択される、請求項２６５に記載の方法。

【請求項２６７】

請求項１～２６４のいずれか１項に記載の化合物、薬物コンジュゲート、標的薬物コンジュゲート、または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療する方法。

【請求項２６８】

前記自己免疫疾患または炎症性疾患が、Ｂ細胞媒介性自己免疫疾患または炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ（ＲＡ）、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、ワルデンシュトレーム高ガンマグロブリン血症、シェーグレン症候群、多発性硬化症（ＭＳ）、またはループス腎炎から選択される、請求項２６７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年１２月２１日に出願された米国仮特許出願第６３／２９２，１０１号に対する優先権の恩典を主張する。本願の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

切断可能な薬物コンジュゲートは、抗体またはその他の標的基の結合特異性と化学療法剤の効力とを組み合わせる能力を有する。標的化により、健康な細胞への付随的損傷を最小限に抑えながら、標的がん細胞に薬物を正確に送達し、特定の条件下で放出し得るので、この技術は治療剤の有効性を高め、副作用のリスクを低減する。しかし、従来の治療法では正常細胞及びがん細胞への薬物の取り込みが非選択的であることが示され、治療効果はそれほど高くなかった。非選択的取り込みは主にリンカー薬物の疎水性に起因しており、リンカー－薬物の疎水性を低下させる研究が行われているが、今のところその成果は限定的である。

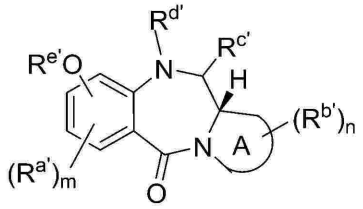
【発明の概要】

【０００３】

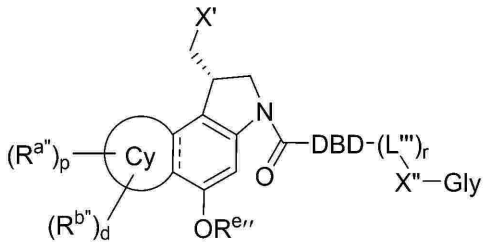
開示の要約

特定の態様では、式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）で表される化合物：

【化１】



（ＶＩＩ）；または



（ＶＩＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩、及びリンカー基を含む薬物コンジュゲートが本明細書に提供され；
式中：
Ａは複素環であり；
各Ｒ^{a}’及びＲ^{a}’は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
２つのジェミナルＲ^{b}’は任意選択で一緒になってオキソもしくは＝ＣＨ$_{2}$を形成するか；または、２つのＲ^{b}’は、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；
Ｒ^{c}’は、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；
Ｒ^{d}’は、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ただし、少なくとも１つのＲ^{c}’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲ^{d}’が－Ｌ’’－’Ｇｌｙであることを条件とし；
Ｒ^{e}’は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｍは、０～３から選択される整数であり；
ｎは、原子価に応じて０～８から選択される整数であり；
環Ｃｙは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルから選択され；
【化２】

は、単結合または二重結合であり；
Ｘ’は、ハロゲンであり；

Ｘ”は、－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－であり；
Ｒは、水素またはアルキルであり；
各Ｒ^{a}”及びＲ^{b}”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’$_{r}$）－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
ｄは、０～４から選択される整数であり；
ｒは、０～１の整数であり；
各Ｌ”は、結合またはリンカーであり、
Ｒ^{e}”は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｐは、０～４から選択される整数であり；
ＤＢＤは、ＤＮＡ結合ドメインであり；
Ｌ”は、結合またはリンカーであり；かつ
Ｇｌｙは、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。

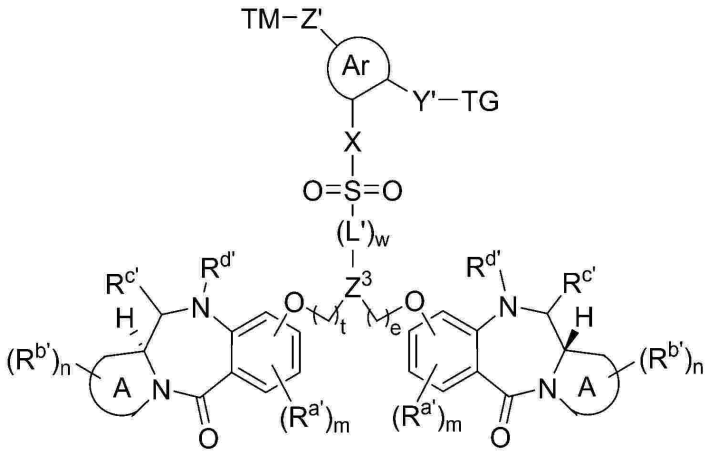
【０００４】

特定の態様では、本開示の化合物、リンカー基、及び標的化部分を含む薬物コンジュゲートを含む標的薬物コンジュゲートが本明細書に提供される。

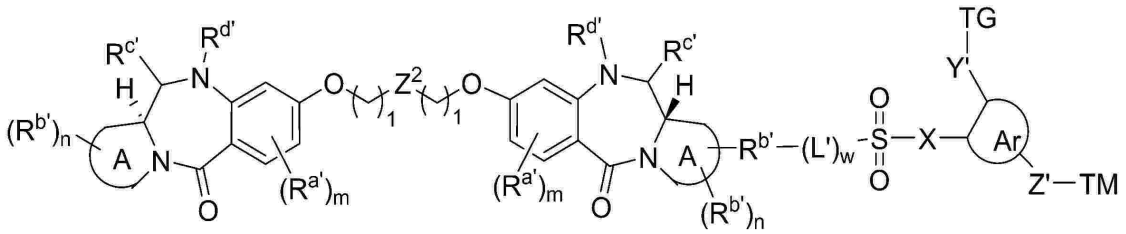
【０００５】

特定の実施形態では、標的薬物コンジュゲートは、式（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）または（ＸＩＶ）：

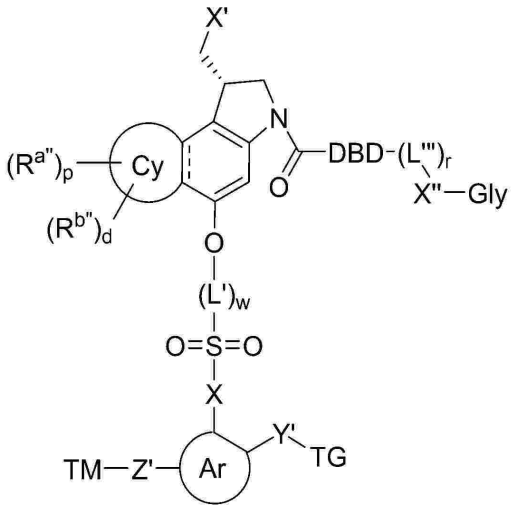
【化３】



（ＸＩＩ）；



（ＸＩＩＩ）；または



（ＸＩＶ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって表される化合物であり；
式中、ＴＭは、標的化部分である。

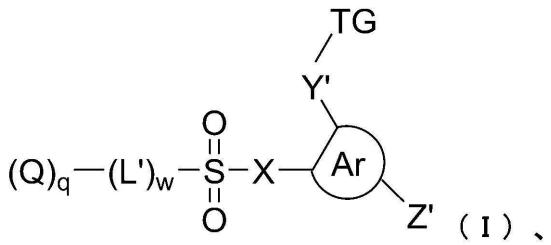
【０００６】

特定の態様では、活性薬剤及び連結基を含む薬物コンジュゲートが本明細書に提供される；ここで、活性剤は極性基で置換されている。いくつかの実施形態では、極性基は、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩から選択される。

【０００７】

いくつかの実施形態では、活性薬剤及び連結基を含む薬物コンジュゲートは、式（Ｉ）の薬物コンジュゲート：

【化４】



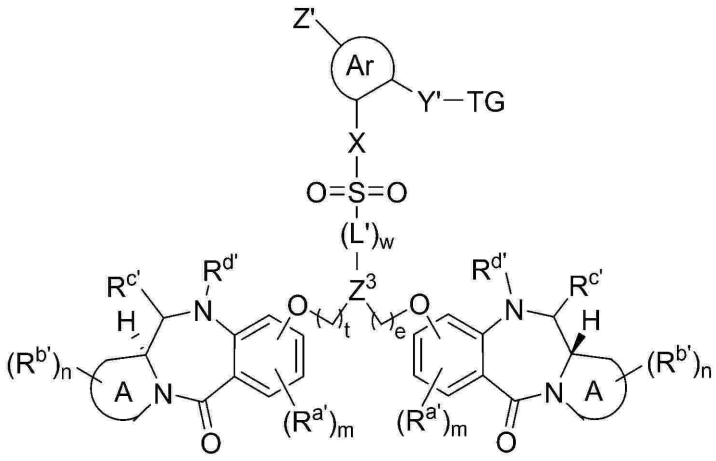
（Ｉ）、

または、その薬学的に許容される塩であり；
式中：
Ｚ’はカップリング基であり；
Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルであり；
Ｙ’１は、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子が、ｙが１である場合、ＴＧに結合するように配置された－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｏ－、または－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｓ－であり、
ＴＧは、活性化された時に、ＳＯ$_{2}$と反応して（Ｑ）$_{q}$－（Ｌ’）$_{w}$を置換し、Ｘ－ＳＯ$_{2}$とＡｒの介在原子を含む５～６員環を形成し得るＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するトリガー基であり；
Ｘは－Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－、または－Ｎ（Ｒ^{c}）－であり；
Ｌ’は、存在する場合、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子を介してＳＯ$_{2}$に結合するスペーサー部分であり、Ｌ’とＳＯ$_{2}$との間の結合の開裂が、活性薬剤の放出を促進するように選択され；
各Ｑは独立して、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
ｑは、１～３から選択される整数であり；
ｗ及びｙが、各々独立して、０または１であり；かつ
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立して、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであるか；または２つのＲ^{b}は、それらが結合している原子と一緒になって３～５員環を完成し；
ただし、ｗが０のとき、ｑは１である。

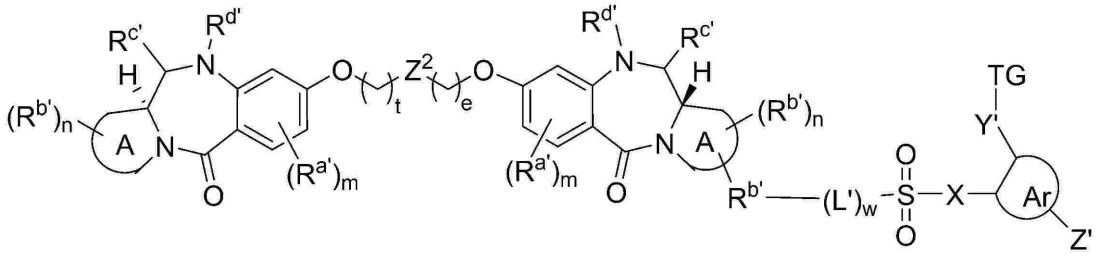
【０００８】

特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（ＩＩＩａ）または（ＩＩＩｂ）の化合物：

【化５】



（ＩＩＩａ）；または



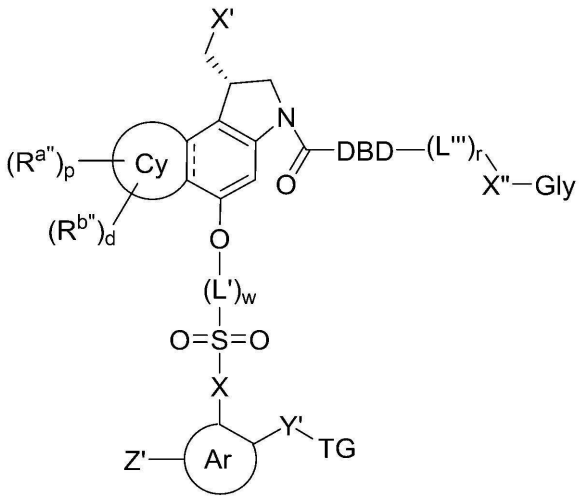
（ＩＩＩｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩である。

【０００９】

さらなる実施形態では、薬物コンジュゲートは式（Ｖ）で表される化合物：

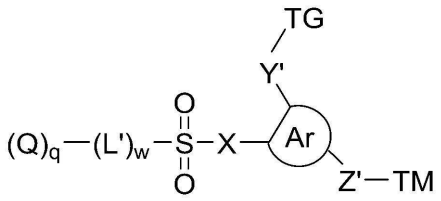
【化６】



（Ｖ）；

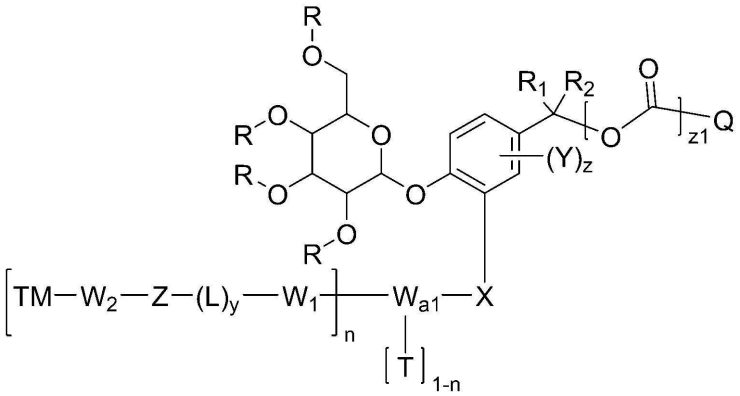
あるいは、その薬学的に許容される塩である。

【００１０】
さらなる態様では、本開示の薬物コンジュゲートのいずれか１つとコンジュゲートした標的化部分を含む、式（ＶＩ）：
【化７】



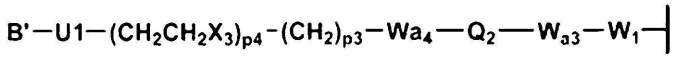
（ＶＩ）

の標的薬物コンジュゲートが本明細書に提供され；
式中、ＴＭは標的化部分である。
【００１１】
さらなる態様では、本開示の薬物コンジュゲートにコンジュゲートされた標的化部分を含む式（ＶＩｂ）：
【化８】



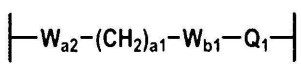
（ＶＩｂ）

の標的薬物コンジュゲートが本明細書で提供され；
式中：
ＴＭは、標的化部分であり；
Ｒは水素またはヒドロキシ保護基であり；
Ｘは、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－、－Ｏ－、または－Ｓ－であり；
Ｑは、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
Ｔは
【化９】

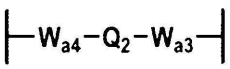


であり；

ｎは、０及び１から選択される整数であり；
Ｙは、水素、ハロＣ１－Ｃ８アルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロであり；ｚは１～３から選択される整数であり、かつｚが２以上の整数である場合、Ｙは同一であっても互いに異なっていてもよく；
ｚ１は、０または１から選択される整数であり；
Ｗ１は
【化１０】

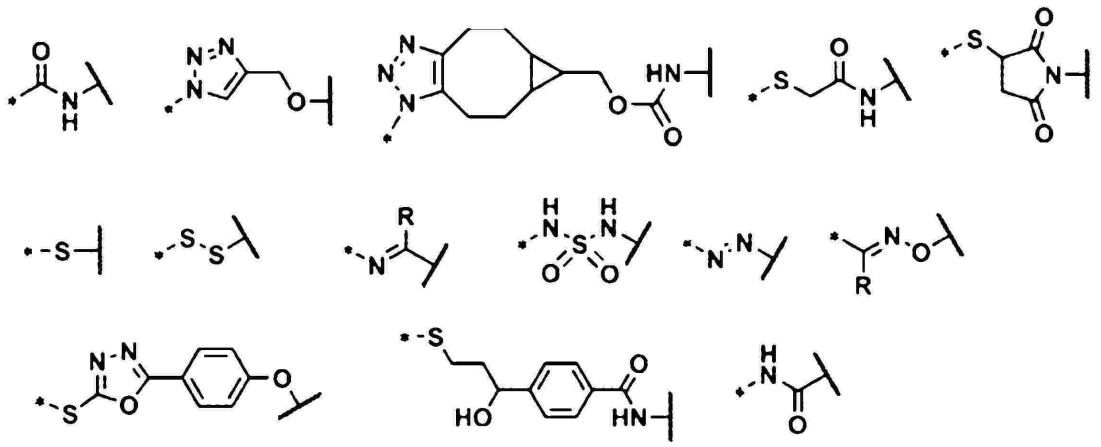


であり；
Ｗ２は
【化１１】

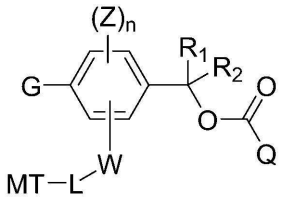


であり；
Ｗａ１及びＷａ２はそれぞれ独立して－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＣＨ２－であり；
Ｗａ３及びＷａ４は、それぞれ独立して、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、またはトリアゾリレンであり；
Ｗｂ１は、アミド結合またはトリアゾリレンであり；
Ｌは、Ｗａ２ａとＺとを接続するリンカーとしてのアミノ酸、ペプチド、またはアミド結合であり；
Ｚは単結合、－Ｗａ５－（ＣＨ２）ａ２－Ｗｂ２－（ＣＨ２）ａ３－Ｗａ６－、または－Ｗａ７－（ＣＨ２）ａ４－ＣＲ’Ｒ”－Ｘ’’’－であり；
Ｒ’は、Ｃ１－Ｃ８アルキルまたはＴＭ－Ｗａ８－Ｑ３－Ｗｃ１－（ＣＨ２）ａ５－であり；
Ｒ”は、ＴＭ－Ｗａ８－Ｑ３－Ｗｃ１－（ＣＨ２）ａ５－であり；
Ｑ１及びＱ３は、それぞれ独立して－（ＣＨ２）ａ６－（Ｘ１ＣＨ２ＣＨ２）ｂ１－（ＣＨ２）ａ７－であり；
Ｘ１及びＸ３はそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、またＨ－ＣＨ２－であり；
Ｘ’’’は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－（Ｃ２Ｈａ８－Ｗａ９－または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ２）ａ８－Ｗａ９－であり；
Ｗａ５、Ｗａ６、Ｗａ７、Ｗａ８、及びＷａ９は、それぞれ独立して－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＣＨ２－であり；
Ｗｂ２は、アミド結合またはトリアゾリレンであり；
Ｗｃ１は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり；
Ｑ２は、下記（ｉ）～（ｉｉｉ）のいずれか１つを満たす炭素数１～５０の直鎖状または分岐鎖状の飽和または不飽和のアルキレンであり；
（ｉ）アルキレン中の少なくとも１つの－ＣＨ２－は、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、及び－Ｓ－から選択される１つ以上のヘテロ原子で置換され、
（ｉｉ）アルキレン中に少なくとも１つのアリーレンまたは、ヘテロアリーレンが含まれ、
（ｉｉｉ）アルキレンは、Ｃ１－Ｃ２０アルキル、Ｃ６－Ｃ２０アリールＣ１－Ｃ８アルキル、－（ＣＨ２）ｓ１ＣＯＯＲ３、－（ＣＨ２）ｓ１ＣＯＲ３、－（ＣＨ２）ｓ２ＣＯＮＲ４Ｒ５、及び－（ＣＨ２）ｓ２ＮＲ４Ｒ５からなる群から選択される１つ以上でさらに置

換されている；
上記（ｉｉ）のアリーレンまたは、ヘテロアリーレンはさらにニトロで置換されていてもよく；
Ｒ３、Ｒ４、及びＲ５はそれぞれ独立して水素またはＣ１－Ｃ１５アルキルであり；
Ｘ２は－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、または－ＣＨ２－であり；
Ｕ１は、以下の構造から選択される結合基によって、アスタリスク（＊）の位置でＢ’に結合しており：
【化１２】



Ｒは、Ｃ１－Ｃ１０アルキル、Ｃ６－Ｃ２０アリールまたはＣ２－Ｃ２０ヘテロアリールであり；
ＴＭ及びＢ’は、それぞれ独立して、特定の臓器、組織または細胞を選択的に薬物で標的とする特性、すなわち受容体に結合する特性を有するリガンドまたはタンパク質である；
ａ１、ａ２、ａ３、ａ４、ａ５、ａ６、ａ８、ｂ１、ｐ１、ｐ２、ｐ３、及びｐ４は、それぞれ独立して、１～１０から選択される整数であり；
ａ７、ｙ、ｓ１、ｓ２、及びｓ４は、それぞれ独立して、０～１０から選択される整数であり；かつ
Ｒ１及びＲ２は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１－Ｃ８アルキルまたはＣ３－Ｃ８シクロアルキルである。
【００１２】
さらなる態様では、本開示の薬物コンジュゲートにコンジュゲートされた標的化部分を含む式（ＶＩｃ）の標的薬物コンジュゲートが本明細書で提供され：
【化１３】



（ＶＩｃ）；

式中、
ＴＭは標的化部分であり；

Ｇはグルクロン酸部分またはその誘導体であり；
Ｑは、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
Ｗは電子吸引基であり；
Ｚは水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり；
ｎは１～３から選択される整数であり、ｎが２以上の整数の場合、各Ｚ（複数可）は同一であるかまたは互いに異なっており；
ＬはＴＭとＷを接続するリンカーであり；かつ
Ｒ$_{1}$及びＲ$_{2}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキルまたはＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルである。

【００１３】

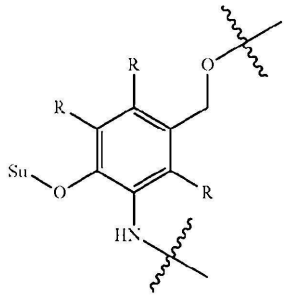
特定の態様では、本開示の薬物コンジュゲートにコンジュゲートされた標的化部分を含む式（ＶＩｄ）の標的薬物コンジュゲートが本明細書で提供され：

$$TM-L_{1}-(A_{a}-W_{w}-Y_{y}-Q_{1-4})_{p}$$

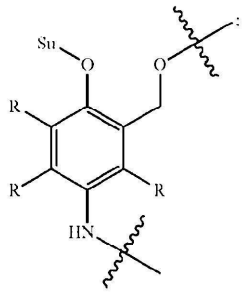
（ＶＩｄ）；

式中、ＴＭは標的化部分であり；
Ｌ$_{1}$はリガンド部分であり；
Ｑは、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
－Ａ$_{a}$－Ｗ$_{w}$－Ｙ$_{y}$－はリンカー部分であり；
Ａは任意選択のストレッチャー部分であり；
ａは、０～３から選択される整数であり；
各Ｗは独立して、以下の式のうちの１つを有するグルクロニド単位であり：

【化１４】



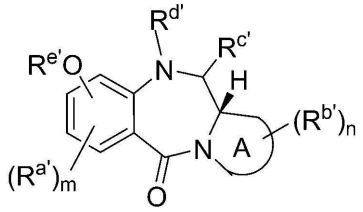
、または



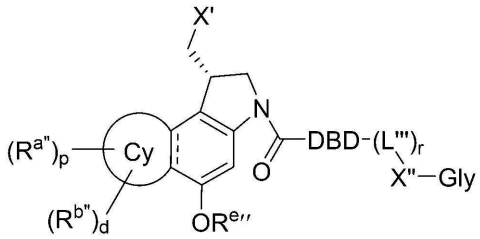
；

Ｓｕは糖部分であり；
各Ｒは独立して水素、ハロゲン、－ＣＮ、または－ＮＯ$_{2}$であり；
ｗは、１～２から選択される整数であり；
Ｙは、任意選択の自己犠牲的なスペーサー部分であり；
ｙは、０～２から選択される整数であり；かつ
ｐは、１～２０から選択される整数である。
なおさらなる態様では、本明細書で提供されるのは、式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）の化合物：

【化１５】



（ＶＩＩ）；または



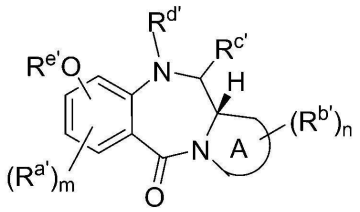
（ＶＩＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩であり；
式中、
Ａは複素環であり；
各Ｒ^{a}’及びＲ^{b}’は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
２つのジェミナルＲ^{b}’は任意選択で一緒になってオキソまたは＝ＣＨ$_2$を形成するか；
または、２つのＲ^{b}’は、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；
Ｒ^{c}’は、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；
Ｒ^{d}’は、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ただし、少なくとも１つのＲ^{c}’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲ^{d}’が－Ｌ”－Ｇｌｙであることを条件とし；
Ｒ^{e}’は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｍは、０～３から選択される整数であり；
ｎは原子価に応じて０～８から選択される整数であり；
環Ｃｙは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルから選択され；

【化１６】

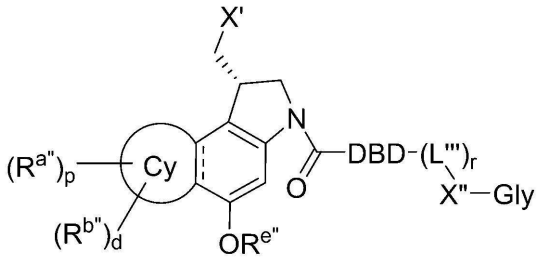
は、単結合または二重結合であり；
Ｘ’は、ハロゲンであり；
Ｘ”は－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－であり；
各Ｒ^{a}”及びＲ^{b}”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル

、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’$_r$）－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
ｄは、０～４から選択される整数であり；
ｒは、０～１から選択される整数であり；
各Ｌ”は結合またはリンカーであり、
Ｒｅ”は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｐは、０～４から選択される整数であり；
ＤＢＤは、ＤＮＡ結合ドメインであり；
Ｌ”は結合またはリンカーであり；かつ
Ｇｌｙは、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。
【００１４】
特定の実施形態では、化合物は、式（ＶＩＩ）の化合物：
【化１７】



（ＶＩＩ）；

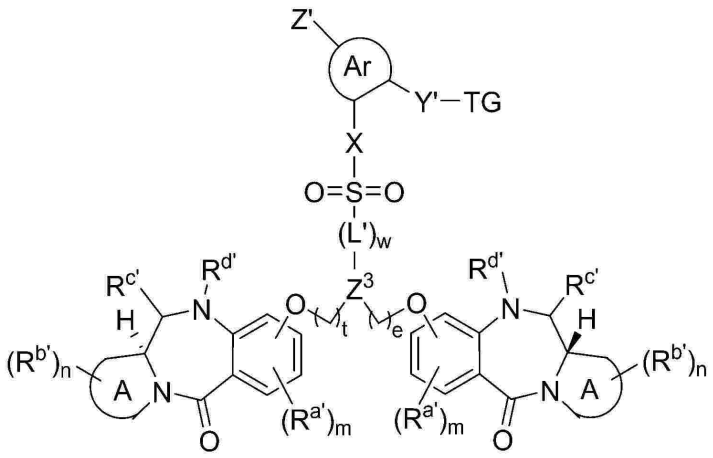
または、その薬学的に許容される塩である。
【００１５】
さらなる実施形態では、その化合物は、式（ＶＩＩＩ）の化合物：
【化１８】



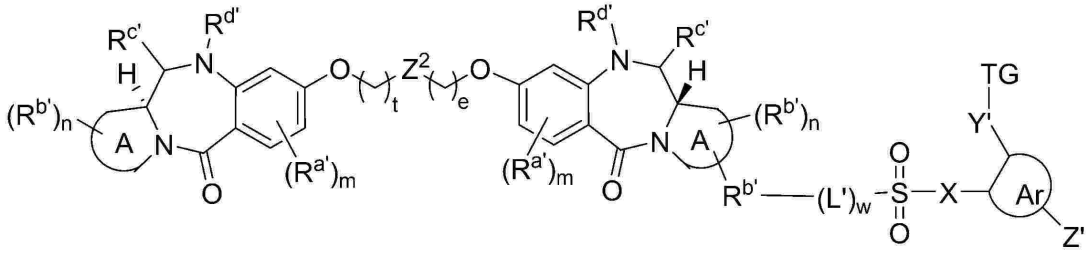
（ＶＩＩＩ）；

または、その薬学的に許容される塩である。
【００１６】
特定の態様では、本明細書では、開示された化合物のいずれか１つとリンカー基とを含む薬物コンジュゲートが提供される。特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（ＩＸ）、（Ｘ）、または（ＸＩ）の化合物：

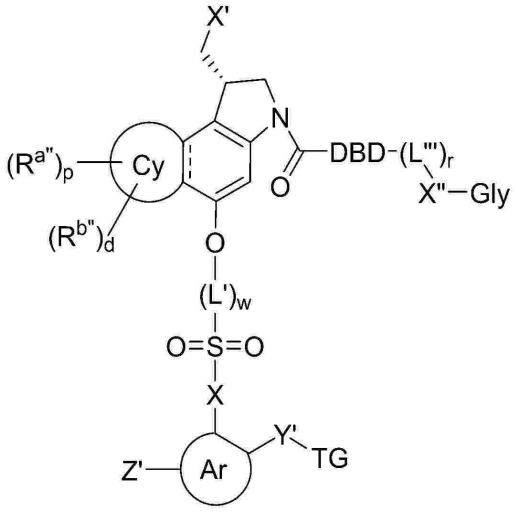
【化１９】



（ＩＸ）；



（Ｘ）；または



（ＸＩ）；

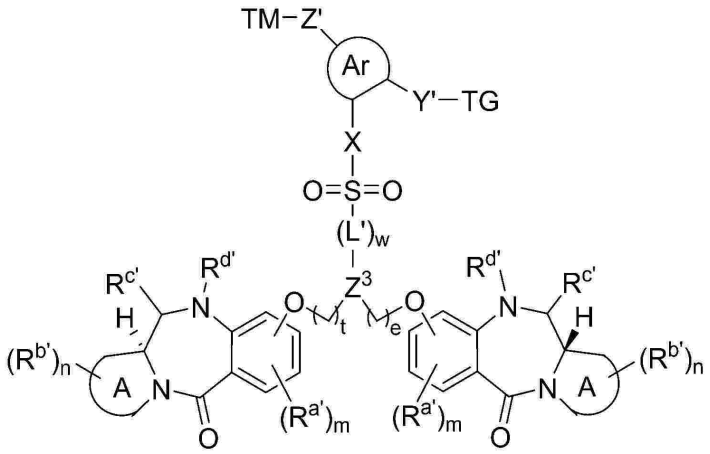
あるいは、その薬学的に許容される塩であり；
式中：
Ｚ’はカップリング基であり；
Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルであり；
Ｙ’は、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－、または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｓ－であり、ｙが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され；
ＴＧは、活性化された時に、ＳＯ$_{2}$と反応して（Ｑ）$_{q}$－（Ｌ’）$_{w}$を置換し、Ｘ－ＳＯ$_{2}$及びＡｒの介在原子を含む５～６員の環を形成し得るＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するト

リガー基であり；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－、または－Ｎ（Ｒ^{c}）－であり；
Ｌ’は、存在する場合、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子を介してＳＯ$_{2}$に結合するスペーサー部分であり、Ｌ’とＳＯ$_{2}$との間の結合の開裂が、活性薬剤の放出を促進するように選択され；
ｗは、０～１から選択される整数であり；
ｒは、０～１の整数であり；
Ｚ^{2}は、結合基であり；
Ｚ^{3}は、結合基であり；
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立して水素または低級アルキルであり；
ｙは、０～１から選択される整数であり；
ｔは、１～５の整数であり；かつ
ｅは、１～５の整数である。

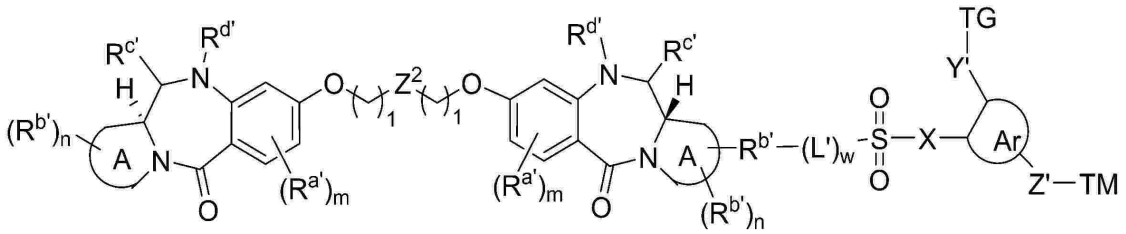
【００１７】

さらなる態様では、本明細書で提供される薬物コンジュゲートのいずれか１つ及び標的化部分を含む標的薬物コンジュゲートが本明細書で提供される。特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）または（ＸＩＶ）の化合物：

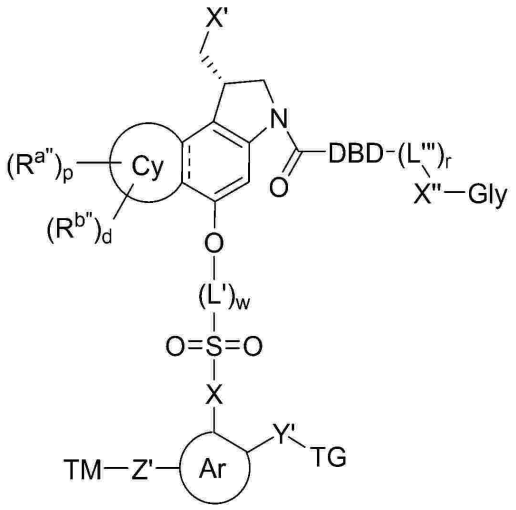
【化２０】



（ＸＩＩ）；



（ＸＩＩＩ）；または



（ＸＩＶ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩であり；
式中、ＴＭは、標的化部分である。

【００１８】

なおさらなる態様では、本明細書では、本明細書に提供される化合物、薬物コンジュゲート、標的薬物コンジュゲート、または薬学的組成物のいずれか１つを、それを必要とする対象に投与することを含む、がんを治療する方法を提供する。特定の実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、乳癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、神経膠腫、肺癌、気管支癌、結腸直腸癌、膵臓癌、食道癌、肝臓癌、膀胱癌、腎臓癌、腎盂癌、口腔癌、咽頭癌、子宮体癌、または黒色腫から選択される。

【００１９】
なおさらなる態様では、本明細書では、本明細書に提供される化合物、薬物コンジュゲート、標的薬物コンジュゲート、または薬学的組成物のいずれか１つを、それを必要とする対象に投与することを含む、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療する方法を提供する。特定の実施形態では、自己免疫疾患または炎症性疾患は、Ｂ細胞媒介性自己免疫疾患または炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ（ＲＡ）、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、ワルデンシュトレーム高ガンマグロブリン血症、シェーグレン症候群、多発性硬化症（ＭＳ）、またはループス腎炎から選択される。
【図面の簡単な説明】
【００２０】
【図１Ａ】ＪＩＭＴ－１異種移植片モデルにおけるＴ－２－ＡＢ、Ｔ－３－ＡＢ、及びＴ－４－ＡＢのインビボ有効性を示す。
【図１Ｂ】ＪＩＭＴ－１異種移植片モデルにおけるＴ－１０３－ＡＢ、Ｔ－１０４－ＡＢ、Ｔ－１１６－ＡＢ、及びＴ－１１７－ＡＢのインビボ有効性を示す。
【図２Ａ】ｓｅｃｏ－ＭＣＢＩ－ＨＡＩデュオカルマイシンペイロードの血漿安定性を示し、Ａは非置換毒素－リンカーコンジュゲートを示し、Ｂは糖置換毒素－リンカーコンジュゲートを示す。
【図２Ｂ】ｓｅｃｏ－ＤＵＢＡデュオカルマイシンペイロードの血漿安定性を示し、Ｃは非置換毒素－リンカーコンジュゲートを示し、Ｄは糖置換毒素－リンカーコンジュゲートを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２１】
本明細書では、がん及び／または自己免疫疾患または炎症性疾患の治療に有用な化合物、薬物コンジュゲート、及び標的薬物コンジュゲートが提供される。この化合物、薬物コンジュゲート、及び標的薬物コンジュゲートは、一般に、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で修飾された毒素ペイロードに由来し得る。この化合物、薬物コンジュゲート、及び標的薬物コンジュゲートは、薬物の非特異的取り込みを著しく減少させ得る。
【００２２】
切断可能なリンカー技術及び標的化部分を含む、本明細書に開示される技術のいくつかの構成要素は、ＷＯ２０１９／００８４４１、ＷＯ２０１９／２２９５３６、ＷＯ２０２０／１４１４５９、ＷＯ２０２０／１４１４６０、ＰＣＴ／ＩＢ２０２１／０００４４５、米国特許第１６，４７２，９８３号、米国特許第１４，８９８，９３２号、及び米国特許第１１，９９６，００９号にさらに記載されており、これらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【００２３】
定義
本明細書で別段の定義がない限り、本出願で使用される科学用語及び技術用語は、当業者が一般に理解する意味を有するものとする。概して、本明細書に記載の化学、細胞及び組織培養、分子生物学、細胞及びがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学ならびにタンパク質及び核酸化学と関連して使用される命名法、ならびにそれらの技法は、当該技術分野で周知であり、一般に使用されるものである。
【００２４】
本開示の方法及び技法は、別段の指示がない限り、概して、当該技術分野で周知されている従来の方法に従って、また本明細書の全体を通して引用され、論じられる種々の一般的な及びより具体的な参考文献に記載の通りに実施される。例えば、”Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｎｅｕｒａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ”，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｍｅｄｉｃａｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（２０００）；Ｍｏｔｕｌｓｋｙ，”Ｉｎｔｕｉｔｉｖｅ Ｂｉｏｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ”，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．（１９９５）；Ｌｏｄｉｓｈ ｅｔ ａｌ．，”Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ Ｂ

iology，4th ed.”，W.H.Freeman & Co.，New York（2000）；Griffiths et al.，”Introduction to Genetic Analysis，7th ed.”，W.H.Freeman & Co.，N.Y.（1999）；及びGilbert et al.，”Developmental Biology，6th ed.”，Sinauer Associates，Inc.，Sunderland，MA（2000）を参照のこと。

【００２５】

本明細書で使用する化学用語は、本明細書で別段の定義がない限り、”The McGraw－Hill Dictionary of Chemical Terms”，Parker S.，Ed.，McGraw－Hill，San Francisco，C.A.（１９８５）に例示されるように、当該分野の従来の用法に応じて使用される。

【００２６】

上記の全て、ならびに本出願で言及される任意の他の刊行物、特許、及び公開特許出願は、参照により本明細書に具体的に援用される。矛盾する場合には、本明細書が、その特定の定義を含めて優先する。

【００２７】

「薬剤」という用語は、本明細書では、化合物（有機化合物または無機化合物、化合物の混合物など）、生体高分子（例えば、核酸、抗体、例としては、その一部、ならびにヒト化された抗体、キメラ抗体及びヒト抗体及びモノクローナル抗体、タンパク質またはその一部、例えば、ペプチド、脂質、炭水化物）、または細菌、植物、真菌、または動物（特に哺乳類）の細胞または組織などの生物学的材料から作られた抽出物を指して、使用される。薬剤としては、例えば、構造が公知の薬剤及び構造が未知の薬剤が挙げられる。ＡＲを阻害するかＡＲ分解を促進するそのような薬剤の能力により、それらは本開示の方法及び組成物における「治療剤」として適切なものとなり得る。

【００２８】

「患者」、「対象」、または「個体」とは互換的に使用され、ヒトまたは非ヒト動物のいずれかを指す。これらの用語は、哺乳類、例えば、ヒト、霊長類、家畜動物（ウシ、ブタ等を含む）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコ等）、ならびにげっ歯類（例えば、マウス及びラット）を含む。

【００２９】

状態または患者を「処置すること」とは、有益なまたは所望の結果（臨床結果を含む）を得るために対策を講じることを指す。本明細書で使用する場合、また当該技術分野で十分に理解されているように、「処置」とは、有益なまたは所望の結果（臨床結果を含む）を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の臨床結果としては、限定されるものではないが、検出可能か不可能かにかかわらず、１つ以上の症状または状態の軽減または改善、疾患の程度の縮小、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患の拡大の予防、疾患進行の遅延または低速化、疾患状態の改善または緩和、及び（部分的か全体的かにかかわらず）寛解を挙げることができる。また「処置」は、処置を受けていなかった場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも意味し得る。

【００３０】

「予防」という用語は、当該技術分野で認識されており、状態（例えば、局所再発（例えば、疼痛）、がんなどの疾患、心不全などの複合症候群、または任意の他の医学的状態）に関連して使用される場合、当該技術分野で十分理解されており、組成物を投与しない対象と比較して、対象における医学的状態の症状の頻度を低減するか、またはその発症を遅延させる組成物の投与を含む。したがって、がんの予防には、例えば、予防的処置を受けている患者の集団における検出可能ながん性増殖の数を未処置の対照集団に比べて低減すること、及び／または、処置集団における検出可能ながん性成長の発生を未処置の対照集団に比べて遅らせることを、例えば、統計的及び／または臨床的に有意な量だけ行うことが含まれる。

【００３１】

物質、化合物、または薬剤を対象に「投与すること」またはその「投与」とは、当業者に公知の様々な方法のうちの１つを用いて行うことができる。例えば、化合物または薬剤は、静脈内、経動脈、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、経眼、舌下、経口（摂取により）、鼻腔内（吸入により）、脊髄内、脳内、及び経皮（例えば、皮膚の導管を介した吸収により）投与し得る。また、化合物または薬剤は、当該化合物または薬剤の持続、低速、または制御放出をもたらす再充填可能なまたは生分解性のポリマーデバイスまたは他のデバイス（例えば、パッチ及びポンプ）または製剤によっても適切に導入し得る。また、投与は、例えば、１回、複数回、及び／または１回以上の長期間にわたって実施してもよい。

【００３２】

また、対象に物質、化合物、または薬剤を投与する適切な方法は、例えば、対象の年齢及び／または健康状態ならびに化合物または薬剤の化学的及び生物学的特性（例えば、溶解性、消化性、バイオアベイラビリティ、安定性、及び毒性）にも依存する。いくつかの実施形態では、化合物または薬剤は、経口的に、例えば、摂取により対象に投与される。いくつかの実施形態では、経口投与される化合物または薬剤は、持続放出もしくは低速放出製剤であるか、またはこのような低速もしくは持続放出用のデバイスを用いて投与される。

【００３３】

本明細書で使用する場合、「共同投与」という表現は、第２の薬剤が、先に投与された治療剤が体内で有効である間に投与されるような、２つ以上の異なる治療剤の任意の投与形態を指す（例えば、２つの薬剤は患者内で同時に有効であり、これは、２つの薬剤の相乗効果を含み得る）。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤で投与される場合もあれば、別々の製剤で投与される場合もあり、同時に投与される場合も連続して投与される場合もある。したがって、このような処置を受ける個体は、異なる治療剤の複合効果から恩恵を受けることができる。

【００３４】

薬物または薬剤の「治療有効量」または「治療有効用量」とは、対象に投与されたときに、薬物または薬剤が意図された治療効果を有する量のことである。完全な治療効果は、必ずしも１回用量の投与で生じるとは限らず、一連の用量を投与した後のみに生じることもある。したがって、治療有効量は１回以上の投与で投与されてもよい。対象に必要とされる正確な有効量は、例えば、対象のサイズ、健康状態及び年齢、ならびに処置される状態、例えば、がんまたはＭＤＳの性質及び程度に依存する。当業者は、通例的な実験により、所与の状況に対する有効量を容易に決定し得る。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「任意選択の」または「任意選択で」という用語は、それに続いて記載された事象または状況が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、その記載は、その事象または状況が起こる場合の例及びそれが起こらない場合の例を含む。例えば、「任意選択で置換されるアルキル」とは、アルキルが置換されていない場合と同様に、アルキルが置換されていてもよいことを指す。

【００３６】

本開示の化合物上の置換基及び置換パターンは、容易に利用可能な出発物質から、当該技術分野において公知の技術、ならびに以下に記載されるそれらの方法によって容易に合成し得る化学的に安定した化合物をもたらすために、当業者によって選択し得ることが理解される。置換基自体が２つ以上の基で置換されている場合、安定した構造が生じる限り、これらの複数の基は同じ炭素上にあっても異なった炭素上にあってもよいことを理解されたい。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「任意選択で置換される」という用語は、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ニトロ、シリル、アシル、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、－ＯＣＯ－ＣＨ$_2$－Ｏ－アルキル、－ＯＰ（Ｏ）（

Ｏ－アルキル）$_2$または－ＣＨ$_2$－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ－アルキル）$_2$が挙げられるが、これらに限定されない、指定された置換基での、所与の構造における１～６個の水素原子の置換を指す。好ましくは、「任意選択で置換される」とは、上記の置換基での所与の構造における１～４個の水素原子の置換を指す。より好ましくは、１～３個の水素置換基が、上記の置換基で置き換えられる。置換基は、さらに置換されてもよいことを理解されたい。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、限定されないが、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$直鎖アルキル基またはＣ$_1$－Ｃ$_{10}$分岐鎖アルキル基を含む飽和脂肪族基を指す。好ましくは、「アルキル」基とは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$直鎖アルキル基またはＣ$_1$－Ｃ$_6$分枝鎖アルキル基を指す。最も好ましくは、「アルキル」基とは、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$直鎖アルキル基またはＣ$_1$－Ｃ$_4$分枝鎖アルキル基を指す。「アルキル」の例としては、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、ネオ－ペンチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、１－ヘプチル、２－ヘプチル、３－ヘプチル、４－ヘプチル、１－オクチル、２－オクチル、３－オクチルまたは４－オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「アルキル」基は、任意選択で置換されてもよい。

【００３９】

「アシル」という用語は当該技術分野において認識されており、一般式ヒドロカルビルＣ（Ｏ）－、好ましくはアルキルＣ（Ｏ）－で表される基を指す。

【００４０】

「アシルアミノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、アシル基で置換されるアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルＣ（Ｏ）ＮＨ－で表してもよい。

【００４１】

「アシルオキシ」という用語は当該技術分野において認識されており、一般式ヒドロカルビルＣ（Ｏ）Ｏ－、好ましくはアルキルＣ（Ｏ）Ｏ－で表される基を指す。

【００４２】

「アルコキシ」という用語は、酸素が結合したアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシなどが挙げられる。

【００４３】

用語「アルコキシアルキル」とは、アルコキシ基で置換されるアルキル基を指し、一般式アルキル－Ｏ－アルキルによって表され得る。

【００４４】

「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を指す。好ましい実施形態では、直鎖または分枝鎖アルキルは、その骨格に３０個以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖の場合はＣ$_{1-30}$、分枝鎖の場合はＣ$_{3-30}$）、より好ましくは２０個以下である。「低級アルキル」という用語は、１～６個の炭素原子を有するアルキル基を指す。

【００４５】

さらに、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲を通して使用される「アルキル」という用語は、非置換及び置換アルキル基の両方を含むことが意図され、後者は、トリフルオロメチル及び２，２，２－トリフルオロエチルなどのハロアルキル基を含む、炭化水素骨格の１個以上の炭素上で水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。

【００４６】

「Ｃ$_{x-y}$」または「Ｃ$_x$－Ｃ$_y$」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学部分と組み合わせて使用される場合、鎖にｘ～ｙ個の炭素を含有する基を含むことを意味する。Ｃ$_0$アルキルは、基が末端位置にある場合は水素を示し、内部にある場合は結合を示す。Ｃ$_{1-6}$アルキル基は、例えば、鎖の中に１～６個の炭素原子を含む。

【００４７】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１つのアルキル基で置換されるアミノ基を指す。

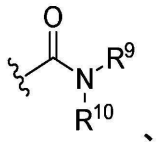
【００４８】

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で使用される場合、アルキル基で置換されるチオール基を指し、一般式アルキルＳ－によって表され得る。

【００４９】

本明細書で使用される「アミド」という用語は、下記の基を指し

【化２１】



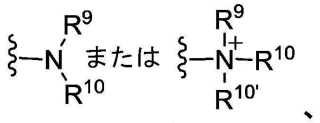
、

式中、Ｒ９及びＲ１０は各々独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、またはＲ９及びＲ１０はそれらが結合しているＮ原子と一緒になって、環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完成する。

【００５０】

「アミン」及び「アミノ」という用語は当該技術分野において認識されており、非置換及び置換の両方のアミン及びその塩、例えば、以下によって示され得る部分を指し

【化２２】



、

式中、Ｒ９、Ｒ１０、及びＲ１０’は各々独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、またはＲ９及びＲ１０はそれらが結合しているＮ原子と一緒になって、環構造中に４～８個の原子を有する複素環を完成する。

【００５１】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されるアルキル基を指す。

【００５２】

本明細書で使用される「アラルキル」という用語は、アリール基で置換されるアルキル基を指す。

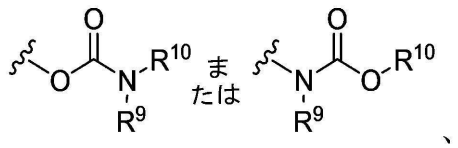
【００５３】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環の各原子が炭素である置換または非置換の単環芳香族基を含む。好ましくは、環は、５員～７員環、より好ましくは６員環である。「アリール」という用語はまた、２つ以上の環式環を有する多環式環系であって、２個以上の炭素が２つの隣接する環に共通であり、環の少なくとも１つが芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／または、ヘテロシクリルであり得る、多環式環系も含む。アリール基には、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが挙げられる。

【００５４】

「カルバメート」という用語は、当該技術分野で認識されており、下記の基を指し、

【化２３】



、

式中、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表す。

【００５５】

本明細書で使用される「カルボシクリルアルキル」という用語は、炭素環基で置換されるアルキル基を指す。

【００５６】

用語「炭素環」は、５～７員の単環式環及び８～１２員の二環式環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択されてもよい。炭素環は、２つの環の間で１つ、２つまたは３つ以上の原子が共有される二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、各環が２つの隣接する原子を他の環と共有している二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。例示的な実施形態では、芳香環、例えば、フェニルは、飽和または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに縮合していてもよい。原子価が許す限り、飽和、不飽和、及び芳香族の二環式環の任意の組み合わせは、炭素環の定義に含まれる。例示的な「炭素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、１，５－シクロオクタジエン、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン、ビシクロ［４．２．０］オクト－３－エン、ナフタレン及びアダマンタンが挙げられる。例示的な縮合炭素環としては、デカリン、ナフタレン、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン、ビシクロ［４．２．０］オクタン、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インデン及びビシクロ［４．１．０］ヘプタ－３－エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を担持し得る任意の１つ以上の位置で置換されていてもよい。

【００５７】

本明細書で使用される「カルボシクリルアルキル」という用語は、炭素環基で置換されるアルキル基を指す。

【００５８】

「カーボネート」という用語は当該技術分野で認識されており、－ＯＣＯ$_{2}$－基を指す。

【００５９】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、式－ＣＯ$_{2}$Ｈで表される基を指す。

【００６０】

「エステル」という用語は、本明細書で使用される場合、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{9}基を指し、式中、Ｒ^{9}はヒドロカルビル基を表す。

【００６１】

「エーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に連結されたヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル－Ｏ－であり得る。エーテルは、対称的であっても、または非対称的であってよい。エーテルの例としては、限定されるものではないが、複素環－Ｏ－複素環、及びアリール－Ｏ－複素環が挙げられる。エーテルとしては、一般式アルキル－Ｏ－アルキルによって表され得る「アルコキシアルキル」基が挙げられる。

【００６２】

本明細書で使用される「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、ハロゲンを意味し、クロロ（Ｃｌ）、フルオロ（Ｆ）、ブロモ（Ｂｒ）、及びヨード（Ｉ）を含む。

【００６３】

本明細書で使用される「ヘタラルキル」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘタリール基で置換されるアルキル基を指す。

【００６４】

「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、置換または非置換の芳香族単環構造、好ましくは５～７員環、より好ましくは５～６員環を含み、その環構造は少なくとも１個のヘテロ原子、好ましくは１～４個のヘテロ原子、より好ましくは１または２個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語はまた、２つ以上の環式環を有する多環式環系であって、２個以上の炭素が２つの隣接する環に共通であり、この環の少なくとも１つがヘテロ芳香族であり、例えば、他の環式環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／または、ヘテロシクリルであり得る、多環式環系も含む。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジンなどが挙げられる。

【００６５】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄である。

【００６６】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、複素環基で置換されるアルキル基を指す。

【００６７】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、及び「複素環式」は、置換または非置換の非芳香族環構造、好ましくは３～１０員環、より好ましくは３～７員環を指し、その環構造は、少なくとも１つのヘテロ原子、好ましくは１～４個のヘテロ原子、より好ましくは１または２個のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」及び「複素環式」という用語はまた、２つ以上の環式環を有する多環式環系であって、２個以上の炭素が２つの隣接する環に共通であり、環の少なくとも１つが複素環式であり、例えば、他の環式環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／または、ヘテロシクリルであり得る、多環式環系も含む。ヘテロシクリル基として、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。

【００６８】

本明細書で使用する「ヒドロカルビル」という用語は、＝Ｏまたは＝ｓ置換基を有さない炭素原子を介して結合し、通常少なくとも１つの炭素－水素結合及び主に炭素骨格を有するが、任意選択でヘテロ原子を含む場合もある、基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、２－ピリジル、及びさらにはトリフルオロメチルなどの基は、本出願の目的ではヒドロカルビルと見なされるが、アセチル（結合炭素上に＝Ｏ置換基を有する）及びエトキシ（炭素ではなく酸素を介して結合される）などの置換基はヒドロカルビルとは見なされない。ヒドロカルビル基としては、アリール、ヘテロアリール、カルボシクル、ヘテロシクル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６９】

本明細書で使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシ基で置換されるアルキル基を指す。

【００７０】

「低級」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学部分と併用する場合、置換基に１０個以下、好ましくは６個以下の原子がある基を含むことを意味する。例えば、「低級アルキル」とは、１０個以下、好ましくは６個以下の炭素原子を含むアルキル基を指す。特定の実施形態では、本明細

書で定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、単独でまたは、ヒドロキシアルキル及びアラルキルなどの記述にあるような、他の置換基と組み合わせて（この場合、例えば、アルキル置換基の炭素原子を数えるとき、アリール基内の原子は数えられない）現れるかどうかにかかわらず、それぞれ、低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

【００７１】

「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環式」という用語は、２個以上の原子が隣接する２つの環に共通する２つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／または、ヘテロシクリル）を指し、例えば、環は「縮合環」である、多環の各環は、置換であっても、または非置換であってもよい。特定の実施形態では、多環の各環は、環内に３～１０個の原子、好ましくは５～７個の原子を含有する。

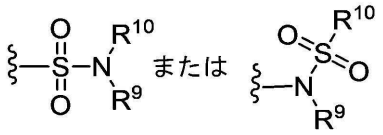
【００７２】

「スルフェート」という用語は、当該技術分野で認識され、－ＯＳＯ$_3$Ｈ基、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【００７３】

「スルホンアミド」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式

【化２４】



によって表され、

式中、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は独立して、水素またはヒドロカルビルを表す。

【００７４】

「スルホキシド」という用語は当該技術分野で認識されており、基－Ｓ（Ｏ）－を指す。

【００７５】

「スルホン酸塩、スルホネート（ｓｕｌｆｏｎａｔｅ）」という用語は、当該技術分野において認識されており、基ＳＯ$_3$Ｈ、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【００７６】

「亜硫酸水素塩、重亜硫酸塩（ｂｉｓｕｌｆｉｔｅ）」という用語は、当該技術分野で認識され、－ＯＳ（Ｏ）ＯＨ基、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【００７７】

「サルフェート、硫酸塩（ｓｕｌｆａｔｅ）」という用語は、当該技術分野で認識され、－ＯＳＯ$_3$Ｈ基、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【００７８】

「スルホン」という用語は当該技術分野において認識されており、基－Ｓ（Ｏ）$_2$－を指す。

【００７９】

「置換される」という用語は、骨格の１つ以上の炭素上に水素を置換する置換基を有する部分を指す。「置換」または「で置換される」とは、かかる置換が置換される原子及び置換基の許容される価に従い、置換が、例えば、転位、環化、脱離などによって自発的に変換を受けない安定した化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「置換される」という用語は、有機化合物のすべての

許容される置換基を含むことが企図される。広義の一態様において、可能な置換基としては、有機化合物の非環式及び環式、分枝及び非分枝、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して１つ以上であり、同じでも異なっていてもよい。本開示の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の価を満たす、本明細書に記載の有機化合物の水素置換基及び／または任意の許容される置換基を有し得る。置換基としては、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくは複素芳香族部分が挙げられる。必要に応じて、炭化水素鎖上で置換される部分自体が置換され得ることは、当業者によって理解されるであろう。

【００８０】

「チオアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、チオール基で置換されるアルキル基を指す。

【００８１】

「チオエステル」という用語は、本明細書で使用される場合、基－Ｃ（Ｏ）ＳＲ^{9}、または－ＳＣ（Ｏ）Ｒ^{9}を指し、ここで、Ｒ^{9}が、ヒドロカルビルを表す。

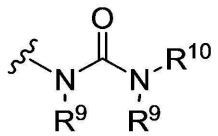
【００８２】

本明細書で使用される「チオエーテル」という用語は、酸素が硫黄で置き換えられているエーテルと等価物である。

【００８３】

「尿素」という用語は、当該技術分野において認識されており、下記の一般式

【化２５】



で表されてもよく、

式中、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は独立して、水素またはヒドロカルビルを表す。

【００８４】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、機能または活性（細胞増殖など）の阻害または抑制、ならびに機能または活性の増強を含む。

【００８５】

「薬学的に受容可能な塩」または「塩」とは、患者の治療に好適であるか、または適合する酸付加塩または塩基付加塩を指すために本明細書で使用される。

【００８６】

本明細書で使用される「薬学的に許容される酸付加塩」という用語は、式Ｉで表される任意の塩基化合物の任意の非毒性有機塩または無機塩を意味する。好適な塩を形成する無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸、ならびにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの金属塩が挙げられる。適切な塩を形成する有機酸の例としては、モノカルボン酸、ジカルボン酸、トリカルボン酸、例えば、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸及びサリチル酸

、ならびにｐ－トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸などのスルホン酸が挙げられる。モノ酸性塩またはジ酸性塩どちらかの塩が形成される場合もあれば、そのような塩は、水和物、溶媒和物または実質的に無水物のいずれの形態で存在してもよい。一般に、式Ｉの化合物の酸付加塩は、それらの遊離塩基形態と比較して、水及び様々な親水性有機溶媒への溶解度が高く、一般に高い融点を示す。適切な塩の選択は当業者に既知であろう。その他の薬学的に許容されない塩、例えば、シュウ酸塩は、研究室で使用するために、または薬学的に受容可能な酸付加塩へのその後の変換のために、例えば、本開示の化合物の単離に使用され得る。

【００８７】

本明細書で使用するところの「薬学的に受容可能な塩基付加塩」という用語は、式Ｉによって表される任意の酸化合物または任意のそれらの中間体における、任意の非毒性の有機塩基付加塩または非毒性の無機塩基付加塩を意味する。好適な塩を形成する無機塩基の例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、または水酸化バリウムが挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機塩基としては、メチルアミン、トリメチルアミン及びピコリンまたはアンモニアなどの脂肪族、脂環式、または芳香族有機アミンが挙げられる。適切な塩の選択は、当業者に公知である。

【００８８】

本開示の方法及び組成物に有用な化合物の多くは、それらの構造中に少なくとも１つの立体中心を有する。この立体中心は、Ｒ配置で存在する場合もあればＳ配置で存在する場合もあり、当該Ｒ及びＳの表記は、Ｐｕｒｅ　Ａｐｐｌ．Ｃｈｅｍ．（１９７６），４５，１１－３０に記載されるルールに対応して使用される。本開示は、化合物、塩、プロドラッグ、またはそれらの混合物（立体異性体のすべての可能な混合物を含む）のエナンチオマー形態及びジアステレオマー形態などのすべての立体異性体形態を企図する。例えば、ＷＯ０１／０６２７２６を参照されたい。

【００８９】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、ラセミであってもよい。特定の実施形態では、本開示の化合物は、１つのエナンチオマーで富化される場合もある。例えば、本開示の化合物は、約３０％超の鏡像体過剰率、４０％超の鏡像体過剰率、５０％超の鏡像体過剰率、６０％超の鏡像体過剰率、７０％超の鏡像体過剰率、８０％超の鏡像体過剰率、９０％超の鏡像体過剰率、９５％超の鏡像体過剰率、９６％超の鏡像体過剰率、９７％超の鏡像体過剰率、９８％超の鏡像体過剰率、９９％超の鏡像体過剰率、またはさらにそれ以上の鏡像体過剰率を有し得る。

【００９０】

当該技術分野で一般的に理解されているように、立体化学を伴わずに描かれた単結合は、化合物の立体化学を示すものではない。式Ｉの化合物は、立体化学が示されていない化合物の例を提供する。

【００９１】

特定の実施形態では、本開示の組成物または化合物は、主にある化合物の１つのエナンチオマーを提供するように富化されてもよい。エナンチオマー的に富化された組成物または化合物は、例えば、１つのエナンチオマーを少なくとも６０モルパーセント、またはより好ましくは少なくとも７５、９０、９５、もしくはさらには９９モルパーセント含んでもよい。特定の実施形態では、１つのエナンチオマーが富化された化合物は、実質的に他のエナンチオマーを含まず、実質的に含まないとは、問題の物質が、例えば、その組成物または化合物混合物中の他のエナンチオマーの量と比較して、１０％未満、または５％未満、または４％未満、または３％未満、または２％未満、または１％未満を占めることを意味する。例えば、ある組成物または化合物が、９８グラムの第１のエナンチオマー及び２グラムの第２のエナンチオマーを含有する場合、９８モルパーセントの第１のエナンチオマー、及びわずか２％の第２のエナンチオマーを含有すると考えられる。

【００９２】

さらに、アルケニル基を含有するある特定の化合物は、Ｚ（ｚｕｓａｍｍｅｎ（一緒））またはＥ（ｅｎｔｇｅｇｅｎ（反対側））異性体として存在し得る。各事例において、本開示は、混合物及び別個の個々の異性体の両方を含む。

【００９３】

一部の化合物はまた、互変異性体型で存在してもよい。かかる形態は、本明細書に記載の式に明示的に示されていないが、本開示の範囲内に含まれることが意図されている。

【００９４】

「プロドラッグ」または「薬学的に受容可能なプロドラッグ」とは、投与後に宿主内で代謝、例えば、加水分解または酸化されて、本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物）を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物の官能基上に生物学的に不安定な、または切断可能な（保護）基を有する化合物が含まれる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、または脱リン酸化されて活性化合物を生じ得る化合物が挙げられる。エステルまたはホスホロアミド酸を生物学的に不安定なまたは切断可能な（保護）基として使用するプロドラッグの例は、米国特許第６，８７５，７５１号、同第７，５８５，８５１号、及び７，９６４，５８０号に開示されており、その開示は参照することにより本明細書に取り込まれる。本開示のプロドラッグは、代謝されて式Ｉの化合物を生じる。本開示は、その範囲内に本明細書に記載の化合物のプロドラッグを含む。適切なプロドラッグの選択及び調製のための従来の手順は、例えば、”Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ”Ｅｄ．Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５に記載されている。

【００９５】

本明細書で使用される用語「溶解度の対数」、「ＬｏｇＳ」または「ｌｏｇＳ」は、化合物の水溶解度を定量化するために当該技術分野で使用される。化合物の水溶解度は、その吸収及び分布特性に有意な影響を与える。溶解度が低いと、吸収も悪くなる場合が多い。ＬｏｇＳ値は、モル／リットルで測定された溶解度の単位除去対数（底１０）である。

【００９６】

本明細書で使用される「グリコシル」という用語は、任意の天然糖、その代謝産物／異代謝産物、そのプロドラッグ、またはそれらの組み合わせから形成される一価の置換基を指す。この用語には、オリゴ糖及び多糖の直鎖状及び分枝状の両方、ならびにアルファ及びベータ構造またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。多糖類の好ましい鎖長は、１または２（すなわち、単糖類または二糖類）である。特定の好ましい実施形態では、グリコシルは、グルコース、フコース、ガラクトース、マンノース、キシロース、ガラトサミン、グルクロン酸、ガラクツロン酸、マンヌル酸、シアル酸、イズロン酸、ノイラミン酸、それらの誘導体、またはそれらの組み合わせから形成される置換基を指す。

【００９７】

毒素ペイロード

多くの毒素ペイロードは、現在開示されているコンジュゲートでの使用に適している。特定の実施形態では、毒素ペイロードは、糖類、硫酸塩、もしくはスルホン酸塩で置換される化学療法剤、または糖類、硫酸塩、もしくはスルホン酸塩で置換される毒素から選択される。さらなる実施形態では、活性薬剤は、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される化学療法剤である。なおさらなる実施形態では、毒素ペイロードは、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される免疫調節化合物、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される抗がん剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗ウイルス剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗菌剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗真菌剤、または糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗寄生虫剤から独立して選択される。

【００９８】

なおさらなる実施形態では、毒素ペイロードは、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるベンゾジアゼピン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるデュオカ

ルマイシン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるオーリスタチン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるチューブリシン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるＳＮ－３８、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるＰＮＵ、あるいは糖類、硫酸塩またはスルホン酸塩で置換されるエキサテカン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるアマニチンから独立して選択される。

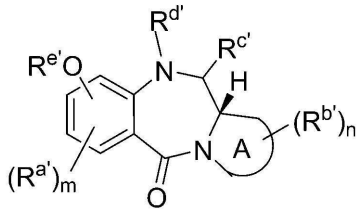
【００９９】

なおさらなる実施形態では、毒素ペイロードは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される１つ以上の官能基で官能化されてもよい。さらなる実施形態では、前記官能基は、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩によって官能化される。いくつかの実施形態では、毒素ペイロードは、エステル、アミド、チオ、カルバメート、オキシム、ヒドラゾンなどから選択される官能基を介して糖に結合した修飾部分を含み得る。いくつかの実施では、毒素ペイロードは、スルホン酸塩（例えば、ＷＯ２００６／１１１７５９Ａ１を参照）、硫酸塩、亜硫酸塩などのような極性基に結合した修飾部分を含んでもよい。

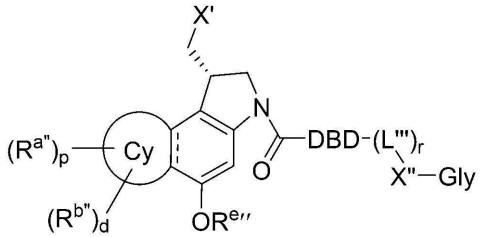
【０１００】

なおさらなる態様では、本明細書では、式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）の化合物：

【化２６】



（ＶＩＩ）；または



（ＶＩＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩が提供され；

式中：

Ａは複素環であり；

各Ｒ^{a}’及びＲ^{b}’は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；

２つのジェミナルＲ^{b}’は任意選択で一緒になってオキソまたは＝ＣＨ$_2$を形成するか；

あるいは、２つのＲ^{b}’は、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；

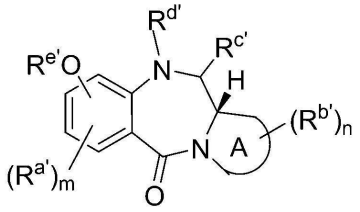
Ｒ^{c}’は、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；

Ｒ^{d}’は、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；

ただし、少なくとも１つのＲ^{c}’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲ^{d}’が－Ｌ”－Ｇｌｙであることを条件とし；

Ｒｅ’は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｍは、０～３から選択される整数であり；
ｎは、原子価に応じて０～８から選択される整数であり；
環Ｃｙは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルから選択され；
【化２７】

は、単結合または二重結合であり；
Ｘ’は、ハロゲンであり；
Ｘ”は、－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－であり；
各Ｒａ”及びＲｂ”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
ｄは、０～４から選択される整数であり；
ｒは、０～１から選択される整数であり；
各Ｌ’’’は、結合またはリンカーであり、
Ｒｅ”は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｐは、０～４から選択される整数であり；
ＤＢＤは、ＤＮＡ結合ドメインであり；
Ｌ”は結合またはリンカーであり；そして
Ｇｌｙは単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。
【０１０１】
特定の実施形態では、各Ｌ’’’は、C_{1-6}－C_{100}の直鎖状または分枝鎖状、飽和または不飽和のアルキレン部分であり、任意選択で１つ以上の二重結合及び／または三重結合を含む。さらなる実施形態では、各ｐ及び各ｄは独立して０～１の整数である。
【０１０２】
なおさらなる実施形態では、化合物は式（ＶＩＩ）：
【化２８】

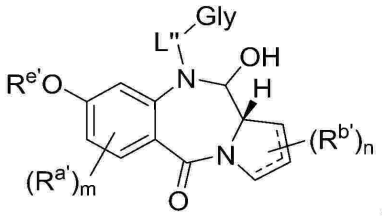
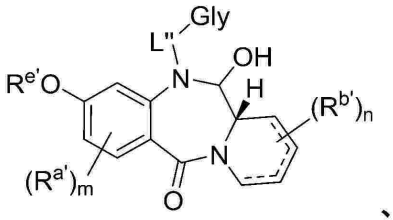
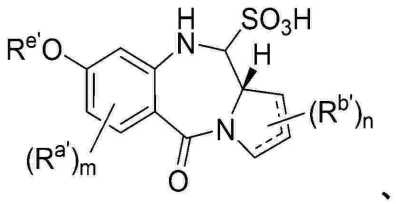
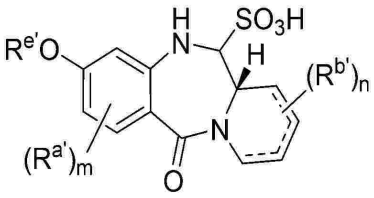


（ＶＩＩ）；

または、その薬学的に許容される塩によって示される。
【０１０３】
なおさらなる実施形態では、Ａは５員から６員の複素環である。特定の実施形態では、Ｒｃ’はヒドロキシルである。さらなる実施形態では、Ｒｄ’は、水素、C_{1-6}アルキル

、Ｃ３－１０シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、Ｒｄ’はＬ”－Ｇｌｙである。なおさらなる実施形態では、この化合物は、以下：

【化２９】


、

、

、

または ;

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；

式中、

【化３０】

は、単結合または二重結合である。

【０１０４】

特定の実施形態では、Ｒａ’は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－１０シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。さらなる実施形態では、２つのジェミナルＲｂ’が一緒になって＝ＣＨ２を形成する。なおさらなる実施形態では、２つのＲｂ’は、介在する原子と一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させる。なおさらなる実施形態では、２つのＲｂ’は、介在する原子と一緒になって、アリールまたは、ヘテロアリールを完成する。特定の実施形態では、２つのＲｂ’が介在する原子と一緒になってアリールを完成させる。

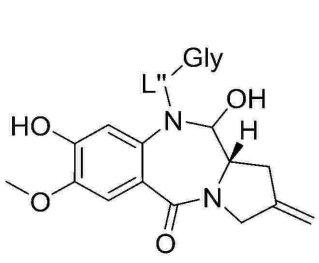
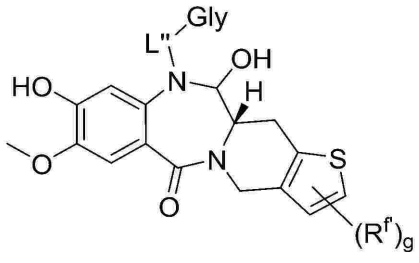
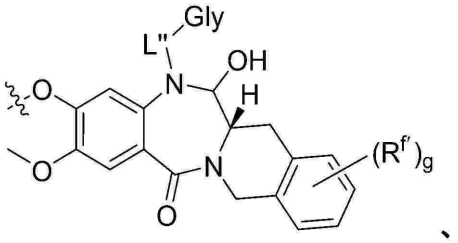
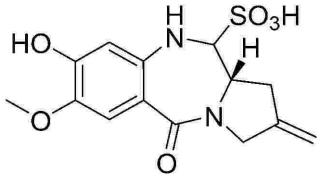
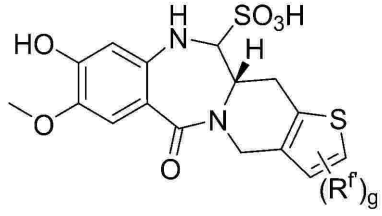
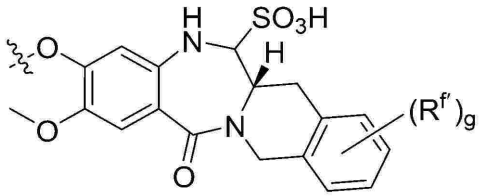
【０１０５】

さらなる実施形態では、Ｒｅ’は、水素、Ｃ1－６アルキル、Ｃ３－１０シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、Ｒｅ’は、水素、Ｃ1－６アルキル、またはＣ３－１０シクロアルキルである。なおさらなる実施形態では、Ｒｅ’は水素である。

【０１０６】

特定の実施形態では、この化合物は、以下：

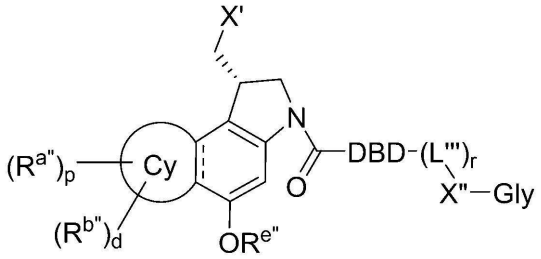
【化３１】


、

、

、

、

、または

；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される。

さらなる実施形態では、この化合物は式（ＶＩＩＩ）：

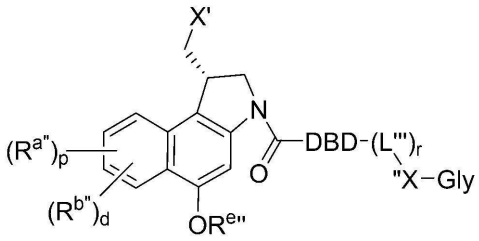
【化３２】


（ＶＩＩＩ）；

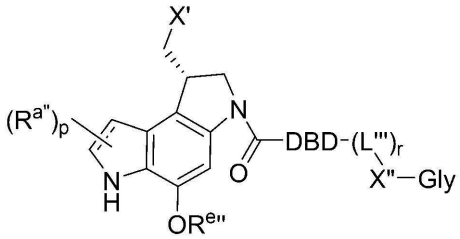
あるいは、その薬学的に許容される塩によって表される。

なおさらなる実施形態では、Ｃｙは、フェニルである。なおさらなる実施形態では、Ｃｙはピロリジンまたはピロールである。特定の実施形態では、この化合物は、（ＶＩＩＩａ）または（ＶＩＩＩｂ）：

【化３３】



（ＶＩＩＩａ）；

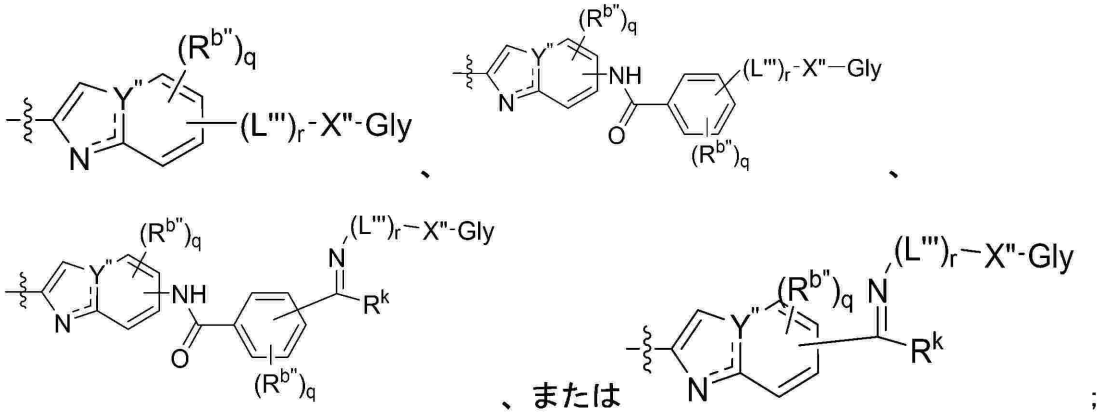


（ＶＩＩＩｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩で表される。

さらなる実施形態では、ＤＢＤ－（Ｌ’’’）$_r$－Ｘ’’－Ｇｌｙ単位は、以下：

【化３４】



、または ；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；

式中：

Ｙ’’はＣまたは Ｎであり；

Ｘ’’は－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－から選択され；

Ｒは、水素またはアルキルであり；

ｒは、０～１から選択される整数であり；

各Ｒ^b’’は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）$_r$－Ｘ’’－Ｇｌｙであり；

Ｒ^{k}はアルキル、好ましくはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；

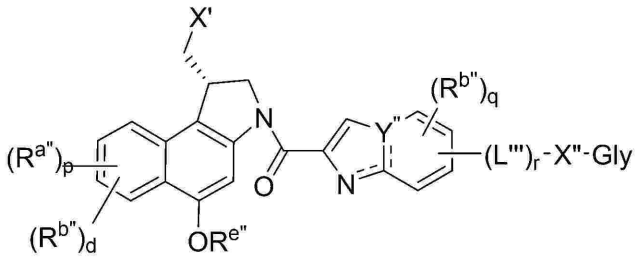
ｑは、０～３から選択される整数であり；かつ

【化３５】

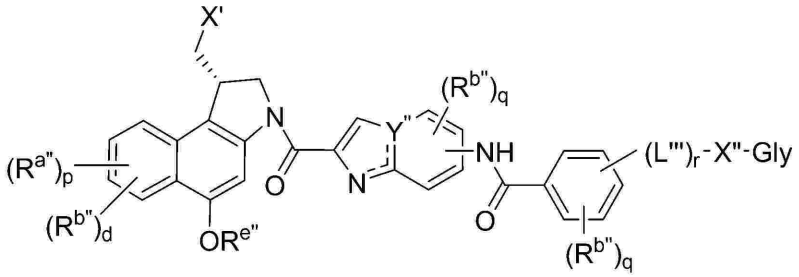
は、単結合または二重結合である。

なおさらなる実施形態では、化合物は、式（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｅ）、または（ＶＩＩＩｆ）：

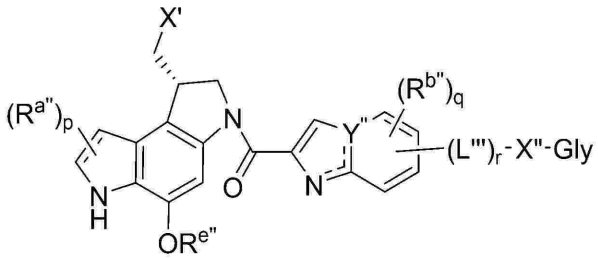
【化３６】



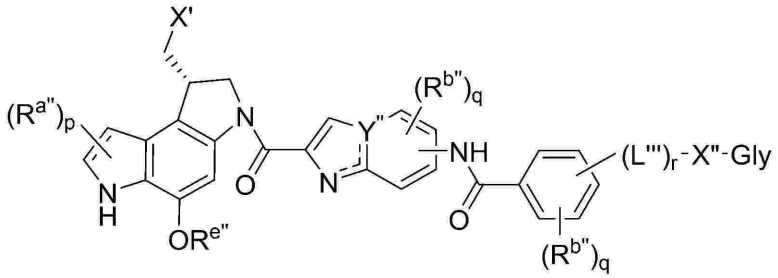
（ＶＩＩＩｃ）；



（ＶＩＩＩｄ）；



（ＶＩＩＩｅ）；



（ＶＩＩＩｆ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって表される。

【０１０７】

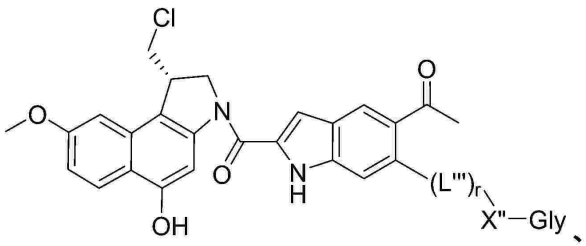
なおさらなる実施形態では、各R^a”は、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝O、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；そして、各R^b”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-6}アルキル、ヘテロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員ヘテロアリールである。

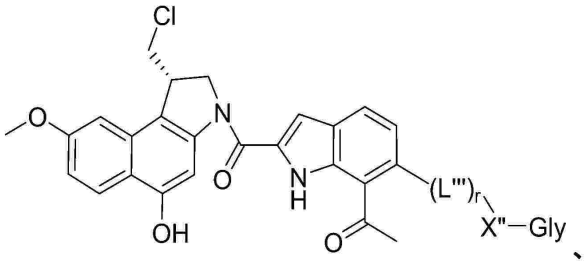
【０１０８】

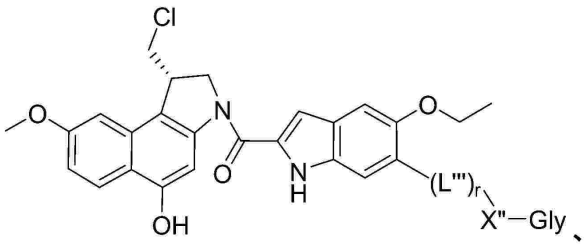
特定の実施形態では、X’はC_lである。さらなる実施形態では、X’はB_rである。なおさらなる実施形態では、Y”はCである。特定の実施形態では、Y”はNである。さらなる実施形態では、R^e’は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、R^e”は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、R^e’は、水素、C_{1-6}アルキル、またはC_{3-10}シクロアルキルである。特定の好ましい実施形態では、R^e”は、水素である。

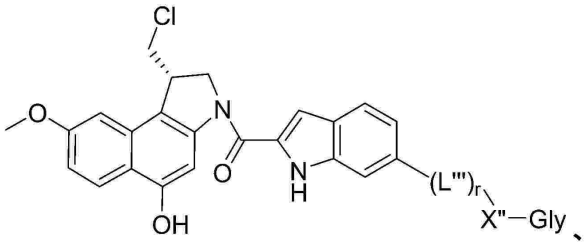
特定の実施形態では、この化合物は以下：

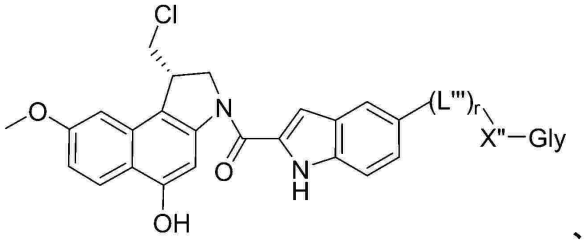
【化３７－１】


Cl
O
N
O
N
H
O
(L‴)r
X"—Gly
OH
、

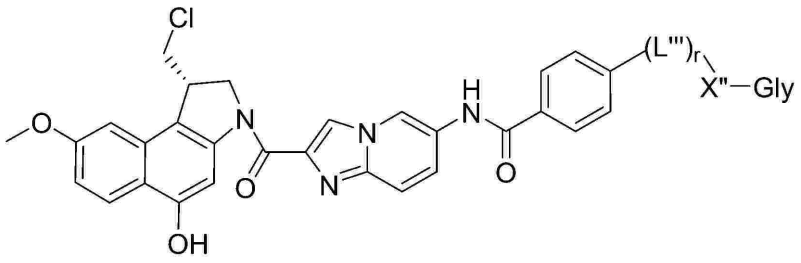

Cl
O
N
O
N
H
(L‴)r
X"—Gly
OH
O
、


Cl
O
N
O
N
H
O
(L‴)r
X"—Gly
OH
、

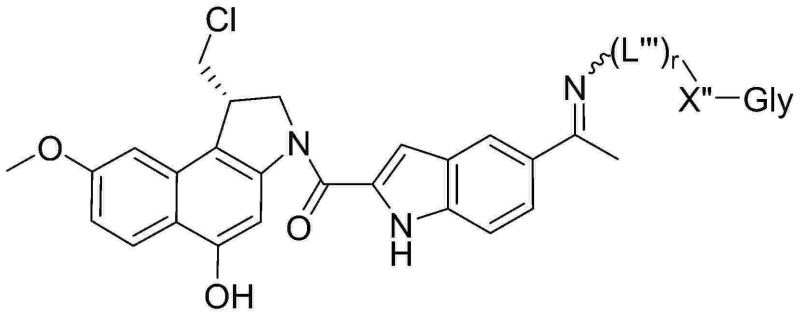

Cl
O
N
O
N
H
(L‴)r
X"—Gly
OH
、


Cl
O
N
O
N
H
(L‴)r
X"—Gly
OH
、

【化３７－２】



、または



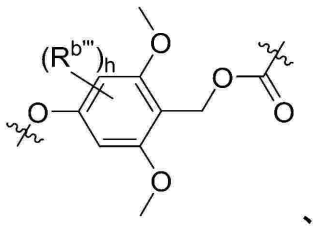
；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される。

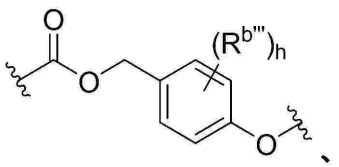
【０１０９】

さらなる実施形態では、Ｌ’’’は、結合である。なおさらなる実施形態では、Ｌ’’’は以下：

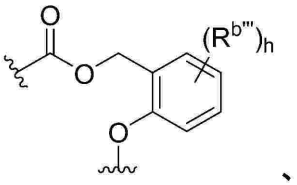
【化３８】



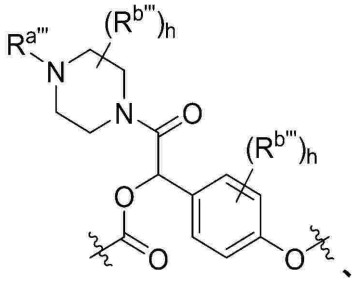
、



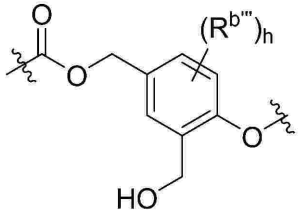
、



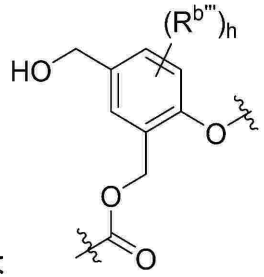
、



、



、または



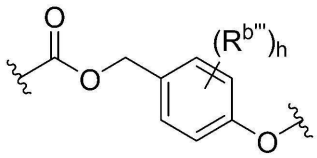
から選択されるリンカーであり；

式中：

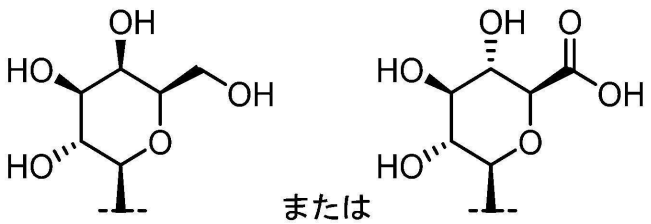
Ｒａ’’’は、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ

各Ｒｂ’’’は独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、

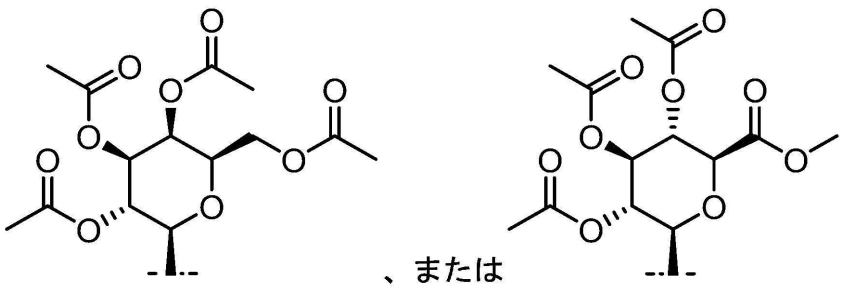
ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｈは、原子価に応じて０～４から選択される整数である。
なおさらなる実施形態では、Ｌ’’’は、
【化３９】



である。
【０１１０】
特定の実施形態では、Ｇｌｙは単糖類である。さらなる実施形態では、Ｇｌｙは、グルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である。なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは
【化４０】



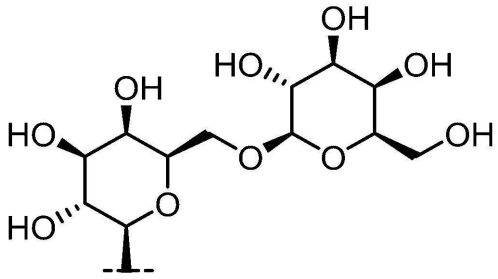
であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている。
【０１１１】
なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、
【化４１】



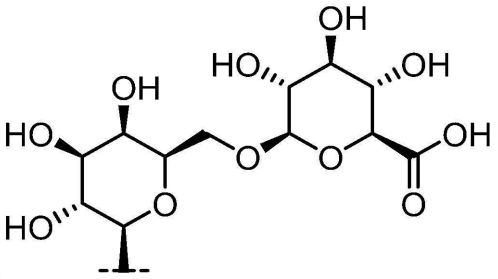
である。
【０１１２】
特定の実施形態では、Ｇｌｙは二糖類である。さらなる実施形態では、Ｇｌｙは、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖

類である。なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、

【化４２】



または



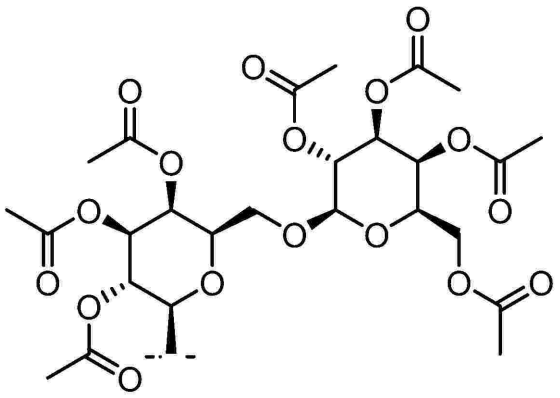
であり、

任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている。

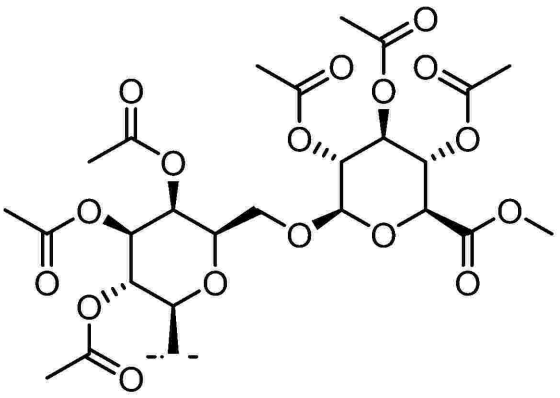
【０１１３】

特定の実施形態では、Ｇｌｙは、

【化４３】



、または



である。

【０１１４】

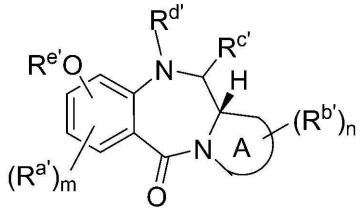
特定の実施形態では、Ｘ”はアノマー位置でＧｌｙに結合している。

【０１１５】

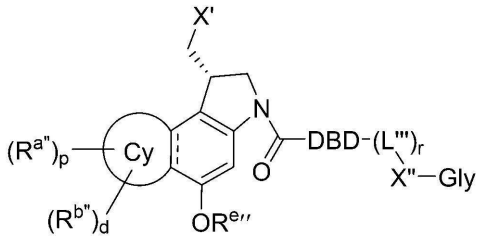
薬物コンジュゲート

特定の態様では、式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）で表される化合物：

【化４４】



（ＶＩＩ）；または



（ＶＩＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩、及びリンカー基を含む薬物コンジュゲートが本明細書に提供され、
式中：
Ａは複素環であり；
各Ｒ^{a}’及びＲ^{b}’は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
２つのジェミナルＲ^{b}’は任意選択で一緒になってオキソまたは＝ＣＨ$_2$を形成するか；
あるいは、２つのＲ^{b}’は、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；
Ｒ^{c}’は、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；
Ｒ^{d}’は、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ただし、少なくとも１つのＲ^{c}’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲ^{d}’が－Ｌ’’－Ｇｌｙであることを条件とし；
Ｒ^{e}’は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｍは、０～３から選択される整数であり；
ｎは、原子価に応じて０～８から選択される整数であり；
環Ｃｙは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルから選択され；

【化４５】

は、単結合または二重結合であり；
Ｘ’は、ハロゲンであり；
Ｘ”は、－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－であり；

Ｒは、水素またはアルキルであり；
各Ｒａ”及びＲｂ”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
ｄは、０～４から選択される整数であり；
ｒは、０～１の整数であり；
各Ｌ’’’は、結合またはリンカーであり、
Ｒｅは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｐは、０～４から選択される整数であり；
ＤＢＤは、ＤＮＡ結合ドメインであり；
Ｌ”は結合またはリンカーであり；かつ
Ｇｌｙは、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。

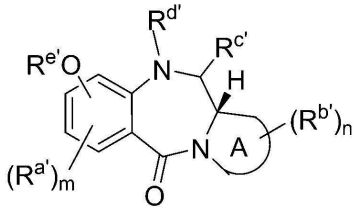
【０１１６】

特定の実施形態では、各Ｌ’’’は、１～６０－Ｃ１００の直鎖状または分枝鎖状、飽和または不飽和のアルキレン部分であり、任意選択で１つ以上の二重結合及び／または三重結合を含む。さらなる実施形態では、各ｐ及び各ｄは独立して０～１の整数である。

【０１１７】

なおさらなる実施形態では、薬物コンジュゲートには、式（ＶＩＩ）の化合物：

【化４６】

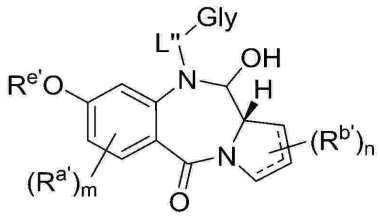
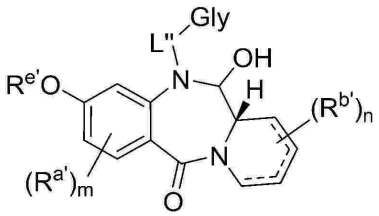
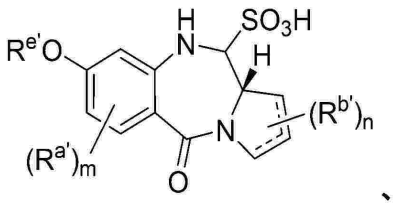
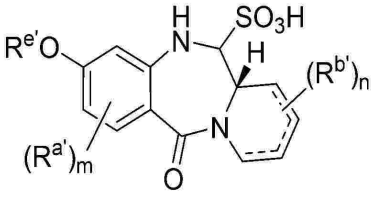


（ＶＩＩ）；

または、その薬学的に許容される塩が含まれる。

なおさらなる実施形態では、Ａは５員から６員の複素環である。特定の実施形態では、Ｒｃ’はヒドロキシルである。さらなる実施形態では、Ｒｄ’は、水素、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－１０シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、Ｒｄ’はＬ”－Ｇｌｙである。なおさらなる実施形態では、この化合物は、以下：

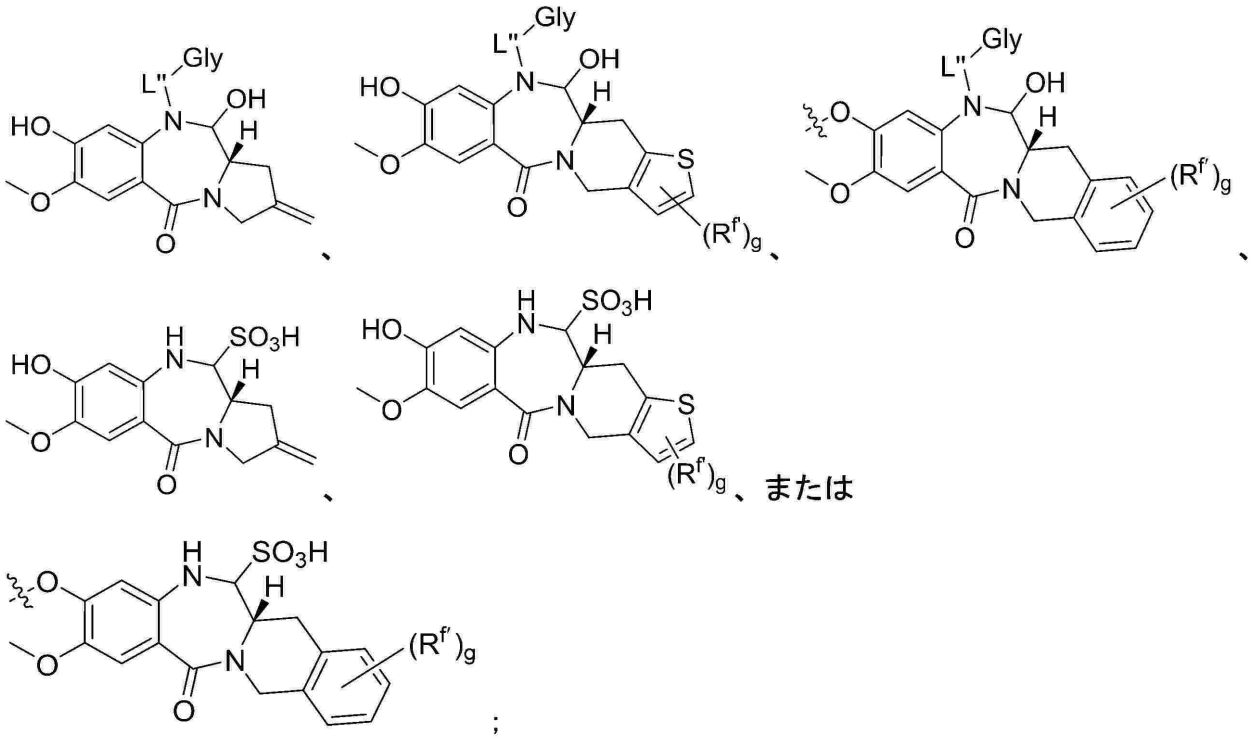
【化４７】


、

、

、

または ;

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；
式中、
【化４８】

は、単結合または二重結合である。
【０１１８】
特定の実施形態では、$R^{a'}$は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。さらなる実施形態では、２つのジェミナル$R^{b'}$が一緒になって＝CH_2を形成する。なおさらなる実施形態では、２つの$R^{b'}$は、介在する原子と一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させる。なおさらなる実施形態では、２つの$R^{b'}$は、介在する原子と一緒になって、アリールまたは、ヘテロアリールを完成する。特定の実施形態では、２つの$R^{b'}$が介在する原子と一緒になってアリールを完成させる。
【０１１９】
さらなる実施形態では、$R^{e'}$は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、$R^{e'}$は、水素、C_{1-6}アルキル、またはC_{3-10}シクロアルキルである。なおさらなる実施形態では、$R^{e'}$は水素である。
特定の実施形態では、この化合物は、以下：

【化４９】



、または

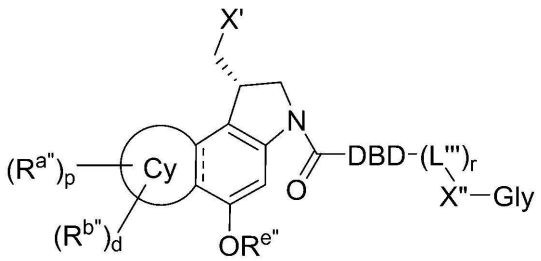
；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される。

【０１２０】

さらなる実施形態では、この化合物は式（ＶＩＩＩ）：

【化５０】



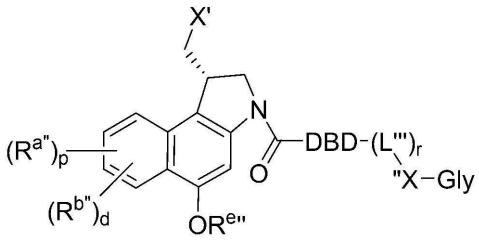
（ＶＩＩＩ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される。

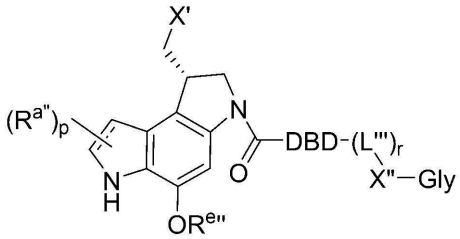
【０１２１】

なおさらなる実施形態では、Ｃｙは、フェニルである。なおさらなる実施形態では、Ｃｙはピロリジンまたはピロールである。特定の実施形態では、この化合物は、式（ＶＩＩＩａ）または（ＶＩＩＩｂ）：

【化５１】



（ＶＩＩＩａ）；



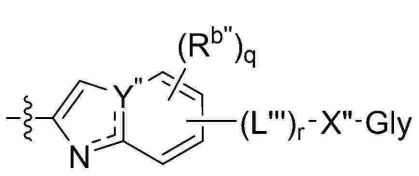
（ＶＩＩＩｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される。

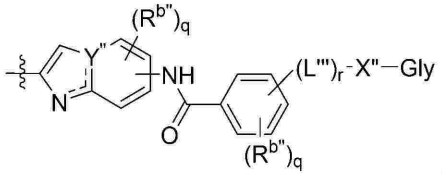
【０１２２】

さらなる実施形態では、ＤＢＤ－（Ｌ’’’）$_r$－Ｘ”－Ｇｌｙ単位は、以下：

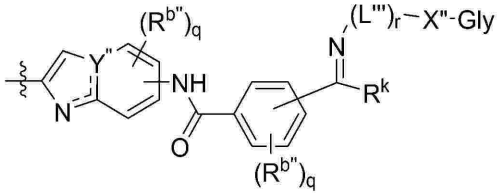
【化５２】



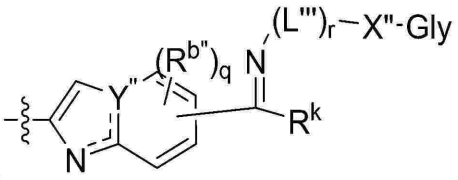
、



、



、または



；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；

式中：

Ｙ”はＣまたはＮであり；

Ｘ”は－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－から選択され；

Ｒは、水素またはアルキルであり；

ｒは、０～１から選択される整数であり；

各Ｒ^b”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）$_r$－Ｘ”－Ｇｌｙであり；

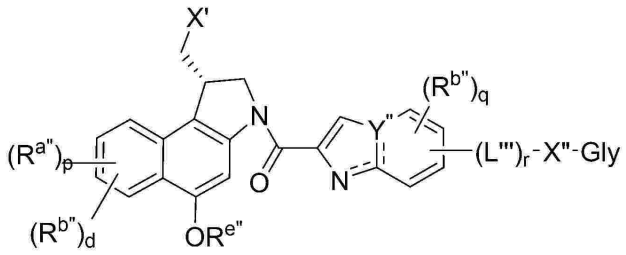
Ｒ^{k}はアルキル、好ましくはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；

ｑは、０～３から選択される整数であり；かつ

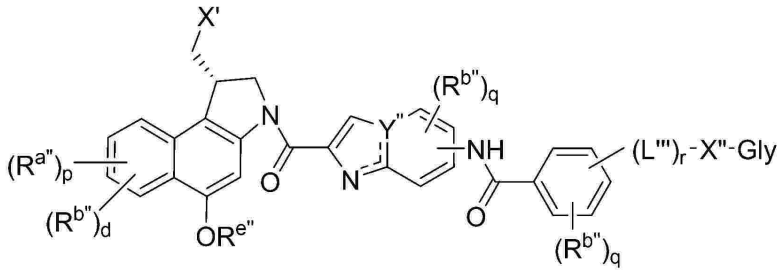
【化５３】

は、単結合または二重結合である。
【０１２３】
なおさらなる実施形態では、化合物は、式（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｅ）、または（ＶＩＩＩｆ）：

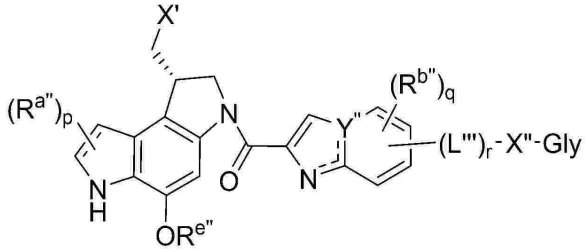
【化５４】



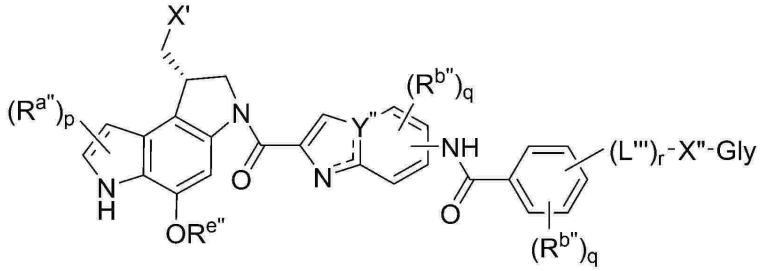
（ＶＩＩＩｃ）；



（ＶＩＩＩｄ）；



（ＶＩＩＩｅ）；



（ＶＩＩＩｆ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される。

【０１２４】

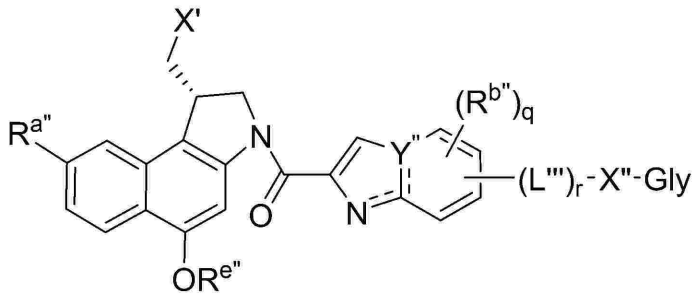
なおさらなる実施形態では、各Ｒ^{a}”は、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；そして、各Ｒ^{b}”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ヘテロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、または５～１０員ヘテロアリールである。特定の好ましい実施形態では、少なくとも１つ

のＲａ”はアルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、またはプロポキシである。特定の実施形態では、Ｘ’はＣｌである。さらなる実施形態では、Ｘ’はＢｒである。なおさらなる実施形態では、Ｙ”はＣである。特定の実施形態では、Ｙ”はＮである。さらなる実施形態では、Ｒｅ’は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、Ｒｅ”は、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、Ｒｅ”は、水素、C_{1-6}アルキル、またはC_{3-10}シクロアルキルである。特定の好ましい実施形態では、Ｒｅ”は、水素である。

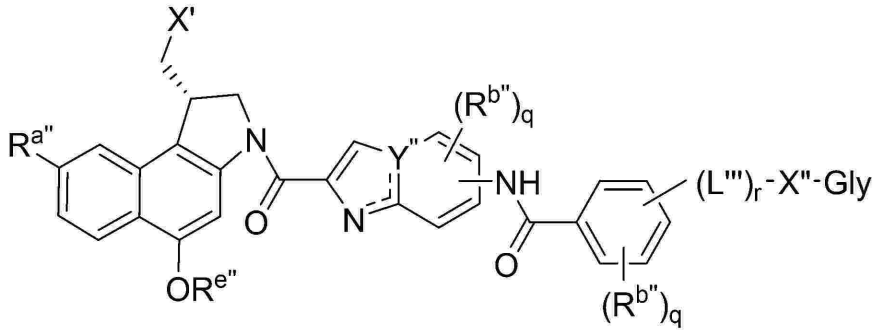
【０１２５】

特定の実施形態では、Ｒａ”の少なくとも１つは８位である。さらなる実施形態では、ｐは１であり、ｄは０であり、Ｒａ”は８位であり、すなわち、この化合物は、式（ＶＩＩＩｇ）または（ＶＩＩＩｈ）：

【化５５】



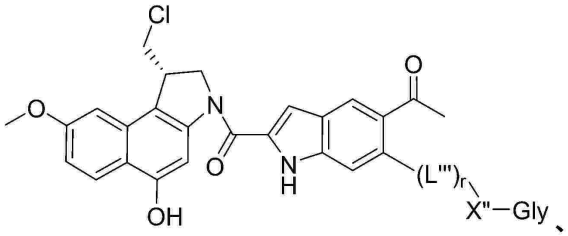
（ＶＩＩＩｇ）；

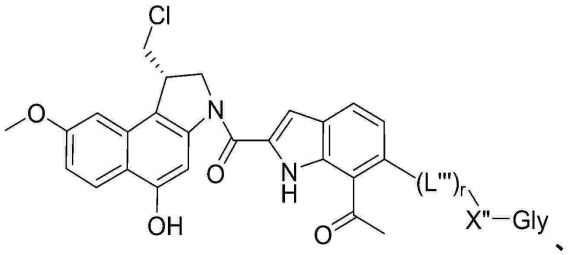


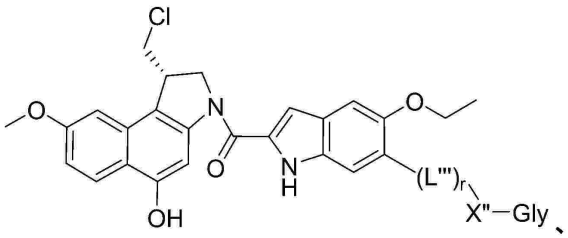
（ＶＩＩＩｈ）；

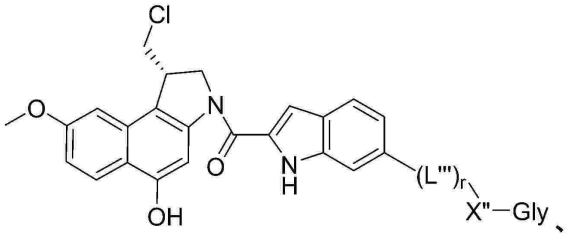
あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される。式（ＶＩＩＩｇ）または（ＶＩＩＩｈ）の特定の実施形態では、Ｒａ”はアルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、またはプロポキシ、好ましくはメトキシである。特定のこのような実施形態では、化合物は、以下：

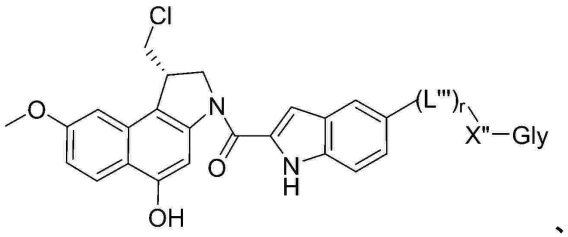
【化５６－１】


、

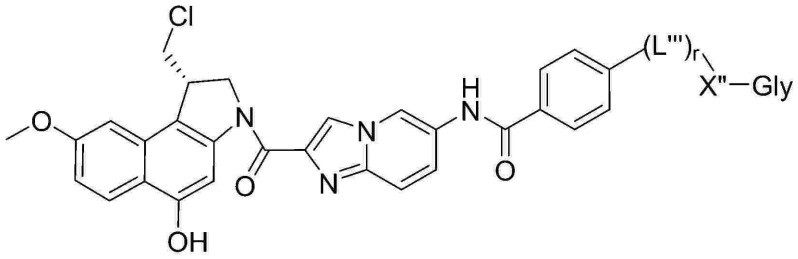

、


、

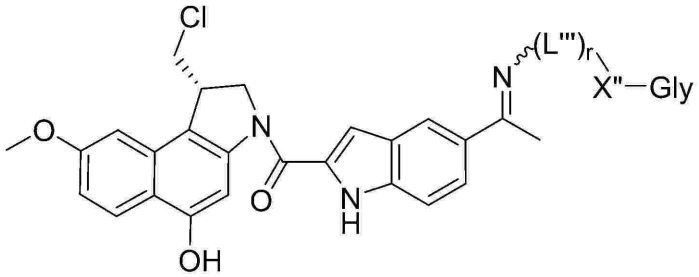

、


、

【化５６－２】



、または



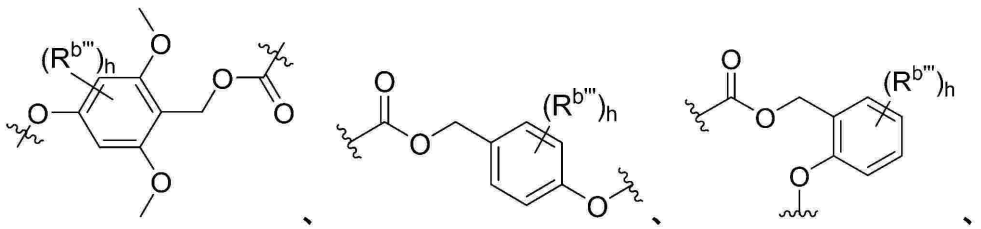
；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される。

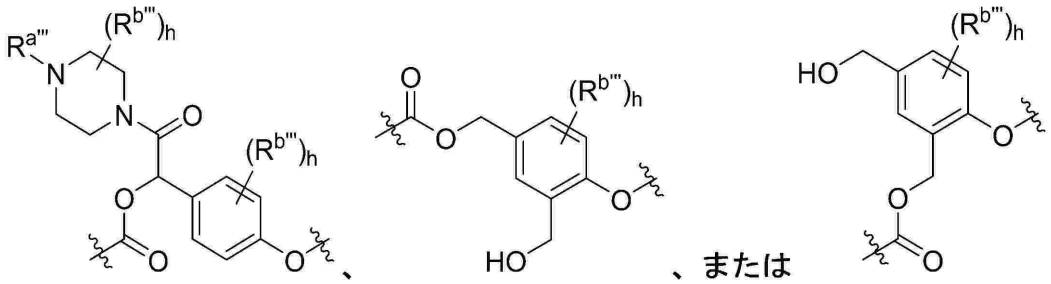
【０１２６】

さらなる実施形態では、Ｌ’’’は、結合である。なおさらなる実施形態では、Ｌ’’’は以下：

【化５７】



、



、または

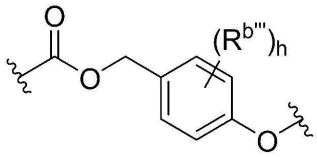
から選択されるリンカーであり；

式中、

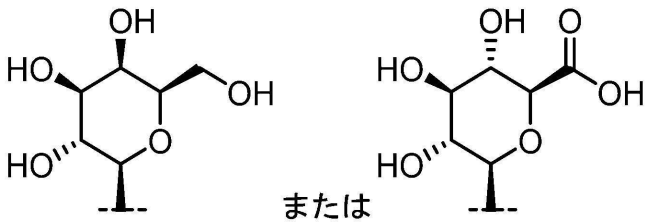
Ｒａ’’’は、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ

各Ｒｂ’’’は独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ

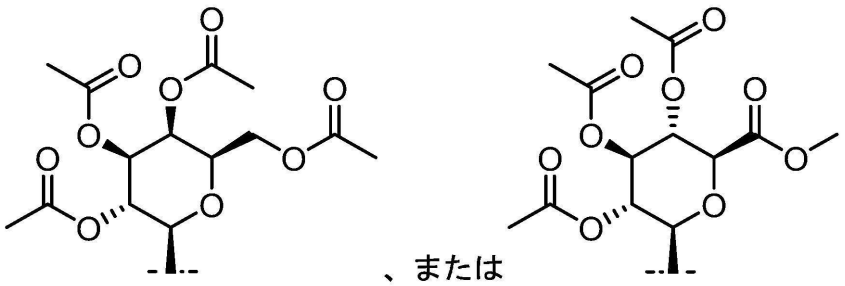
ｈは、原子価に応じて０～４から選択される整数である。
【０１２７】
なおさらなる実施形態では、Ｌ’’’は、
【化５８】



である。
【０１２８】
特定の実施形態では、Ｇｌｙは単糖類である。さらなる実施形態では、Ｇｌｙは、グルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である。なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、
【化５９】

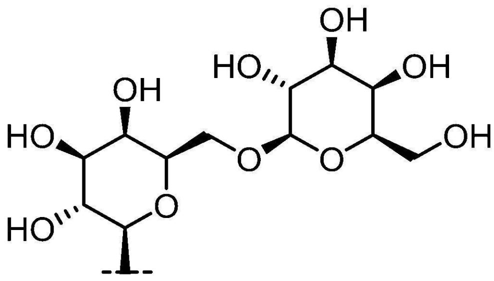


であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている。
【０１２９】
なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、
【化６０】

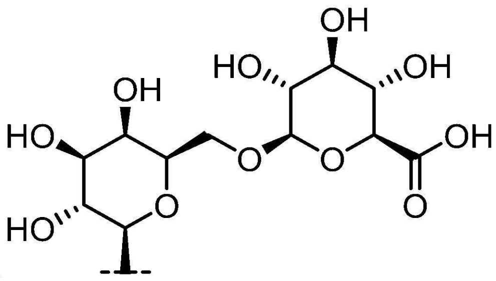


である。
【０１３０】
特定の実施形態では、Ｇｌｙは二糖類である。さらなる実施形態では、Ｇｌｙは、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である。なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、

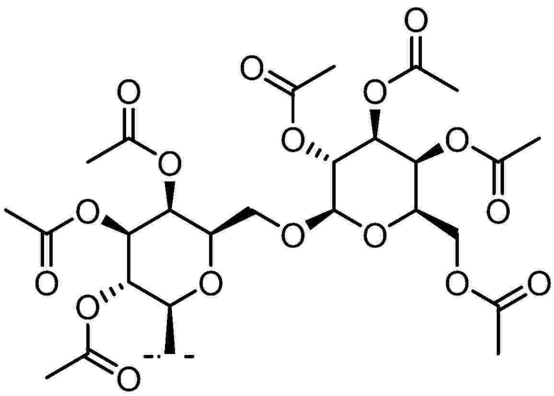
【化６１】



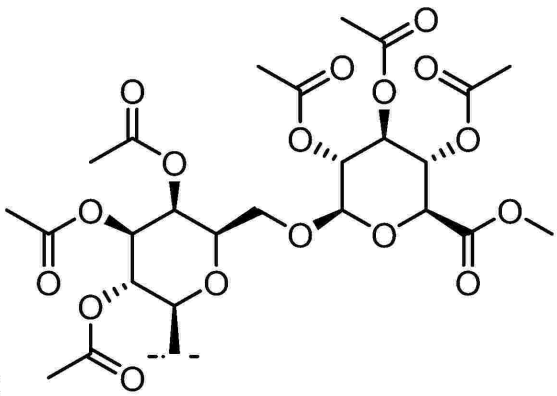
または



であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている。
【０１３１】
特定の実施形態では、Ｇｌｙは、
【化６２】

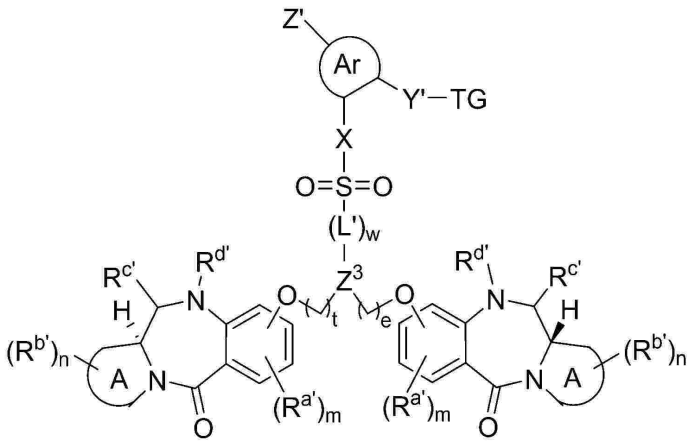


、または

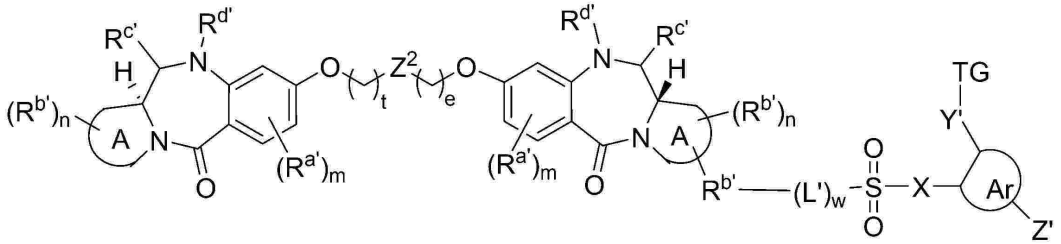


である。
【０１３２】
特定の実施形態では、Ｘ”はアノマー位置でＧｌｙに結合している。
【０１３３】
特定の態様では、本明細書では、開示された化合物のいずれか１つとリンカー基とを含む薬物コンジュゲートが提供される。特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（ＩＸ）、（Ｘ）、または（ＸＩ）：

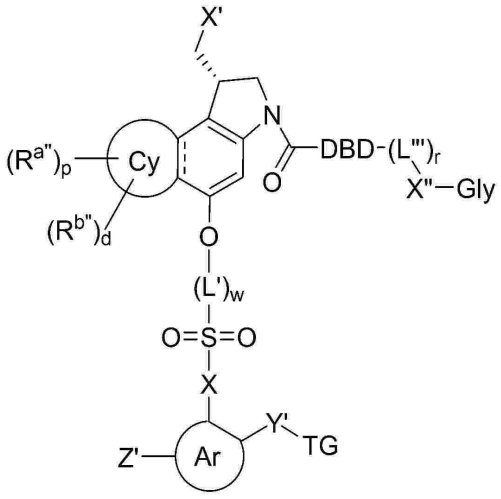
【化６３】



（ＩＸ）；



（Ｘ）；または



（ＸＩ）；

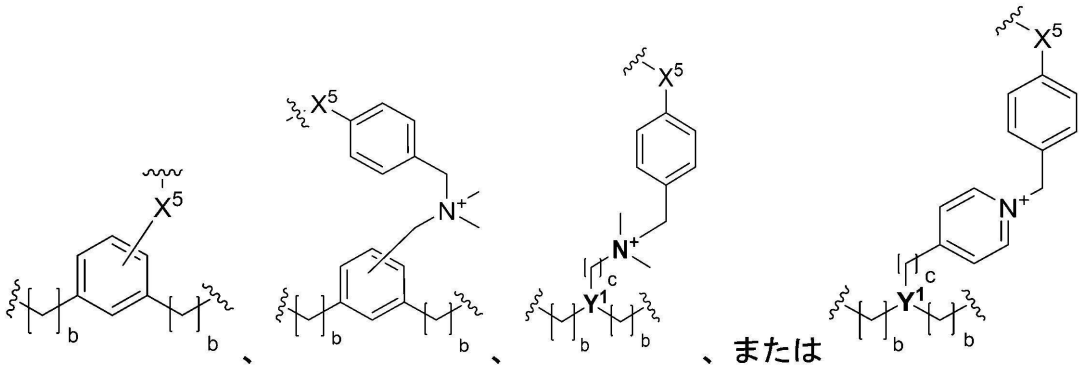
の化合物、あるいは、その薬学的に許容される塩であり；
式中：
Ｚ’はカップリング基であり；
Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルであり；
Ｙ’は、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－、または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｓ－であり、ｙが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され；
ＴＧは、活性化された時に、ＳＯ$_{2}$と反応して（Ｑ）$_{q}$－（Ｌ’）$_{w}$を置換し、Ｘ－ＳＯ$_{2}$及びＡｒの介在原子を含む５～６員の環を形成し得るＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するト

リガー基であり；
Xは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－、または－Ｎ（Ｒ^{c}）－であり；
Ｌ’は、存在する場合、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子を介してＳＯ$_{2}$に結合するスペーサー部分であり、Ｌ’とＳＯ$_{2}$との間の結合の開裂が、活性薬剤の放出を促進するように選択され；
ｗは、０～１から選択される整数であり；
ｒは、０～１の整数であり；
Ｚ^{2}は、結合基であり；
Ｚ^{3}は、結合基であり；
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立して水素または低級アルキルであり；
ｙは、０～１から選択される整数であり；
ｔは、１～５の整数であり；かつ
ｅは、１～５の整数である。

【０１３４】

特定の実施形態では、Ｚ^{3}は以下：

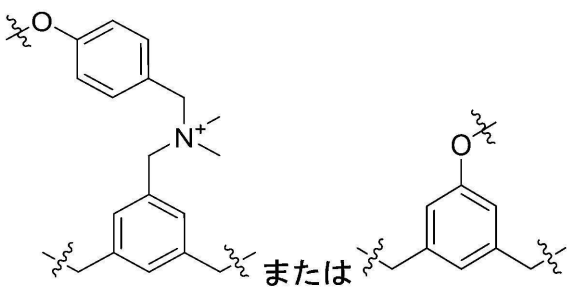
【化６４】



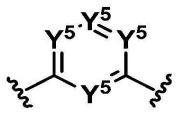
から選択され；
式中：
Ｘ^{5}は、－Ｏ－または－ＮＲ^{x}－であり；
Ｙ^{1}は、ＣＲ^{y}、またはＮであり；
Ｒ^{x}及びＲ^{y}はそれぞれ独立して水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり；
各ｂは、独立して１～３の整数であり；かつ
ｃは、１～５の整数である。

さらなる実施形態では、Ｚ^{3}は以下：

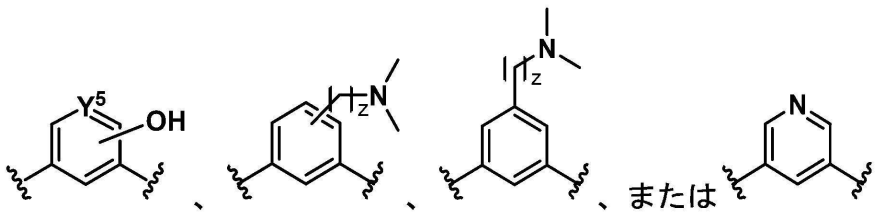
【化６５】



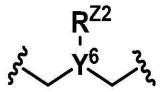
から選択される。
まださらなる実施形態では、Z^2はメチレンである。なおさらなる実施形態では、Z^2は、
【化６６】



であり、
式中：
Y^5は、CR^{Y1}またはＮであり、ただしY^5の１つのみがＮであり；
R^{Y1}は、Ｈ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、または$(CH_2)_y(R^{Y1a})$であり；
R^{Y1a}は、アミノ（例えば、２級または３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｙは、１～約１０の値を有する整数である。
【０１３５】
特定の実施形態では、Z^2は、
【化６７】

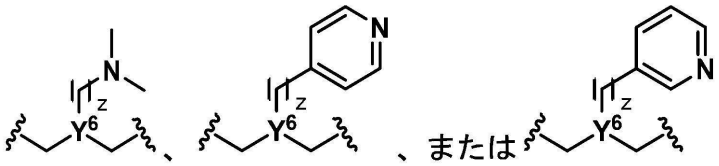


である。
【０１３６】
さらなる実施形態では、Z^2は以下：
【化６８】

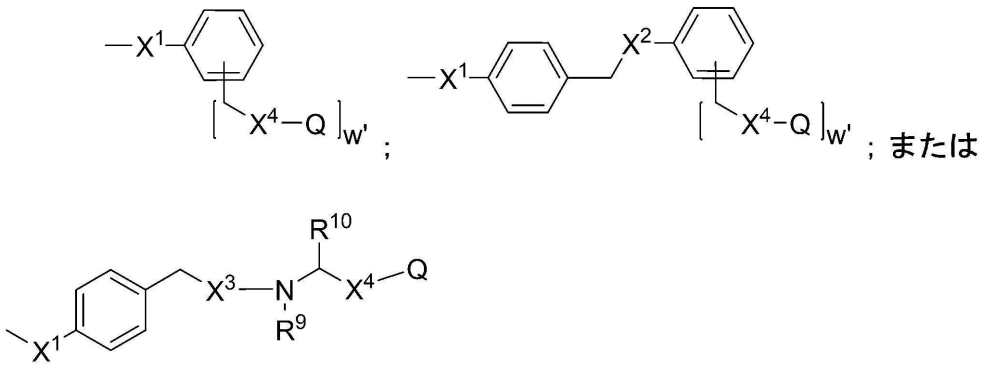


であり、
式中：
Y^6は、CR^{Y2}またはＮであり；
R^{Y2}は、Ｈまたはアルキル、好ましくは低級アルキルであり；
R^{Z2}は、$(CH_2)_zR^{Z2a}$であり；
R^{Z2a}は、アミノ（好ましくは３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｚは、０～約１０の値を有する整数である。

【０１３７】
なおさらなる実施形態では、Ｚ^{2}は以下：
【化６９】

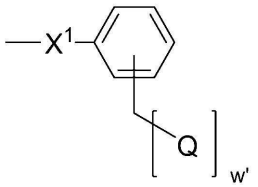


である。
【０１３８】
さらなる実施形態では、Ａｒは、アリールである。なおさらなる実施形態では、Ａｒは、Ｃ$_{6-10}$アリールである。なおさらなる実施形態では、Ａｒは、フェニルである。特定の実施形態では、Ａｒは、ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、Ａｒは、５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、Ｙ’は、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－である。なおさらなる実施形態では、Ｙ’は、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－である。特定の実施形態では、ｙは０である。さらなる実施形態では、ｙは１である。なおさらなる実施形態では、Ｘは、－Ｏ－、Ｃ（Ｒ^{b}）（Ｒ^{c}）－または－Ｎ（Ｒ^{c}）－である。なおさらなる実施形態では、Ｘは－Ｏ－である。特定の実施形態では、Ｌ’はスペーサー部分であり、－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－結合（活性剤のヘテロ原子を含む）を形成する。
【０１３９】
特定の実施形態では、Ｌ’は、
【化７０】

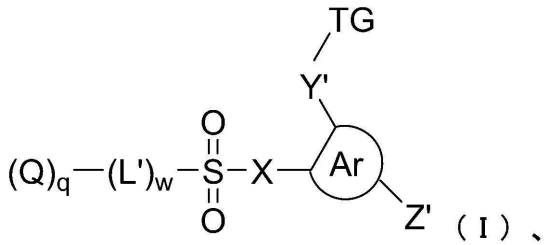


から選択され；
式中、
Ｘ^{4}は存在しないか、または－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、もしくは－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－結合（Ｑのヘテロ原子を含む）を形成し；
Ｘ^{1}は、－Ｏ－または－ＮＲ^{a}－であり；
Ｘ^{2}は、－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－であり；
Ｘ^{3}は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり；

ｗ’は、１、２、３、４、または５の値を有する整数であり；
Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されていないか、または、例えば、アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$ＮＲ^{u1}Ｒ^{u2}、及び－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$ＳＯ$_{2}$Ｒ^{u3}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；
Ｒ^{u1}、Ｒ^{u2}、及びＲ^{u3}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｕは、１～約１０の値を有する整数である。
【０１４０】
なおさらなる実施形態では、Ｌ’は、
【化７１】



である。
【０１４１】
特定の態様では、本明細書では、本開示の毒素ペイロード化合物のいずれか１つ（活性剤）と結合基とを含む薬物コンジュゲートが提供され；ここでこの活性剤は極性基で置換されている。いくつかの実施形態では、極性基は、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩から選択される。
【０１４２】
いくつかの実施形態では、活性薬剤及び連結基を含む薬物コンジュゲートは、式（Ｉ）の薬物コンジュゲート：
【化７２】



（Ｉ）、

あるいは、その薬学的に許容される塩であり；
式中：
Ｚ’はカップリング基であり；
Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルであり、
Ｙ’は、－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｏ－、または－（ＣＲ^{b}$_{2}$）$_{y}$Ｓ－であり、ｙが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され；
ＴＧは、活性化時に、ＳＯ$_{2}$と反応して（Ｑ）$_{q}$－（Ｌ’）$_{w}$を置換し、Ｘ－ＳＯ$_{2}$及びＡｒの介在原子を含む５～６員環を形成し得るＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するトリガー基

であり；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－、または－Ｎ（Ｒ^{c}）－であり；
Ｌ’は、存在する場合、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子を介してＳＯ$_{2}$に結合するスペーサー部分であり、Ｌ’とＳＯ$_{2}$との間の結合の開裂が、活性薬剤の放出を促進するように選択され；
各Ｑは独立して、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤である。
ｑは、１～３から選択される整数であり；
ｗ及びｙが、各々独立して、０または１であり；かつ
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立して、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであるか；または２つのＲ^{b}は、それらが結合している原子と一緒になって３～５員環を完成し；
ただし、ｗが０のとき、ｑは１である。

【０１４３】

特定の実施形態では、各Ｑは独立して、糖類、硫酸塩、もしくはスルホン酸塩で置換される化学療法剤、または糖類、硫酸塩、もしくはスルホン酸塩で置換される毒素から選択される。さらなる実施形態では、活性薬剤は、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される化学療法剤である。なおさらなる実施形態では、各Ｑは、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される免疫調節化合物、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される抗がん剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗ウイルス剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗菌剤、糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗真菌剤、または糖類、硫酸塩もしくはスルホン酸塩で置換される抗寄生虫剤から独立して選択される。

【０１４４】

なおさらなる実施形態では、各Ｑは、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるベンゾジアゼピン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるデュオカルマイシン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるオーリスタチン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるチューブリシン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるＳＮ－３８、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるＰＮＵ、あるいは糖類、硫酸塩またはスルホン酸塩で置換されるエキサテカン、糖類、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換されるアマニチンから独立して選択される。

【０１４５】

特定の実施形態では、Ｑは、連結基を介して糖と結合した修飾部分であってもよい。なおさらなる実施形態では、Ｑは、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＨ、－ＮＨ－、－ＳＨ、－ＣＯＨ、－ＣＯＯＨなどから選択される官能基を介して糖と結合した修飾部分であってもよい。なおさらなる実施形態では、Ｑは、エステル、アミド、チオ、カルバメート、オキシム、ヒドラゾンなどから選択される官能基を介して糖と結合した修飾部分であってもよい。

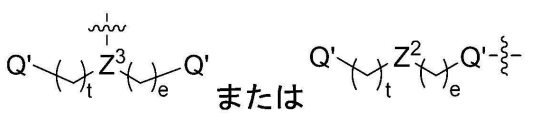
【０１４６】

特定の実施形態では、Ｑは、エステル、アミド、チオ、カルバメート、オキシム、ヒドラゾンなどから選択される官能基を介して糖に結合した修飾部分を含み得る。なおさらなる実施形態では、Ｑは、スルホン酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩などのような極性基と結合した修飾部分を含んでもよい。

【０１４７】

特定の実施形態では、各Ｑは独立して次のように表され：

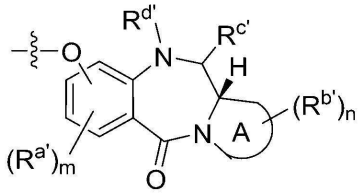
【化７３】



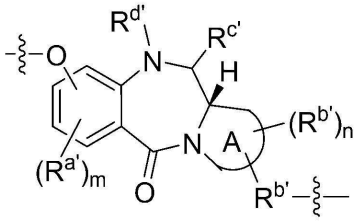
；

式中：

Ｚ２は、結合基であり；
Ｚ３は、結合基であり；
ｔは、１～５の整数であり；
ｅは、１～５の整数であり；
そして各Ｑ’は独立して修飾されたベンゾジアゼピンである。
さらなる実施形態では、各Ｑ’は独立して式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）：
【化７４】



（ＩＩａ）；または



（ＩＩｂ）；

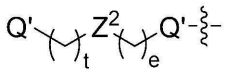
あるいは、その薬学的に許容される塩によって表され；
式中：
各Ａは複素環であり；
各Ｒａ’は、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル（好ましくは低級アルキル）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、または複素環、好ましくは５員環または６員環であり；任意選択で、１つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環に縮合されるかまたはそれで置換され；
各Ｒｂ’は、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、または複素環、好ましくは５員環または６員環であり；任意選択で、１つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環に縮合されるかまたはそれで置換され；
２つのジェミナルＲｂ’が任意選択で一緒になってオキソもしくは＝ＣＨ２を形成するか；あるいは、２つのＲｂ’が、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ、任意選択で１つ以上のＲｆ’で置換され、
各Ｒｆ’は独立してハロゲン、ヒドロキシル、－Ｏ－Ｇｌｙ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、カルボキシル、アミノ、アミノアルキル（－ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＮＨ（Ｍｅ）、または－ＣＨ２Ｎ（Ｍｅ）２）、アリール、または、ヘテロアリールであり；
Ｒｃ’は、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；
Ｒｄ’は、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ただし、少なくとも１つのＲｃ’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲｄ’が－Ｌ”－Ｇｌｙであることを条件とし；
ｍは、０～３から選択される整数であり；
ｎは、原子価に応じて０～８から選択される整数であり；かつ

Ｇｌｙは、グリコシルであり、好ましくはＧｌｙは、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。

【０１４８】

理解されるように、式（ＩＩｂ）において、Ｒ^{b}’の例の１つ（または、上記のように一緒になった２つのジェミナルＲ^{b}’）は、コンジュゲートの残りの部分への結合点として機能する（例えば、ここで、Ｑは

【化７５】

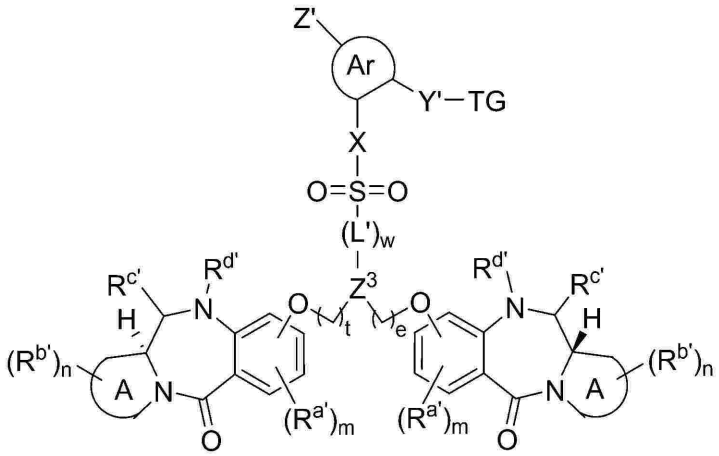


である）。以下に提供される定義の下で、コンジュゲートの残りの部分は、Ｒ^{b}’のその（またはそれらの）事例（複数可）の置換基として理解され得る。したがって、そのようなＲ^{b}’事例（複数可）は、二価にすることができる上に挙げた置換基、例えばアミノ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、または複素環、好ましくは５環または６員の環（任意選択で１つ以上のアリールまたは、ヘテロアリール環に縮合または置換される）から選択される。２つのジェミナルＲ^{b}’が一緒になって結合点を形成する場合、それらは同様に潜在的に二価の置換基、例えば＝ＣＨ$_{2}$から選択されるか；または、それらは、介在する原子と一緒になって、本明細書にさらに記載されるように、任意選択で１つ以上のＲ^{f}’で置換されるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成する。

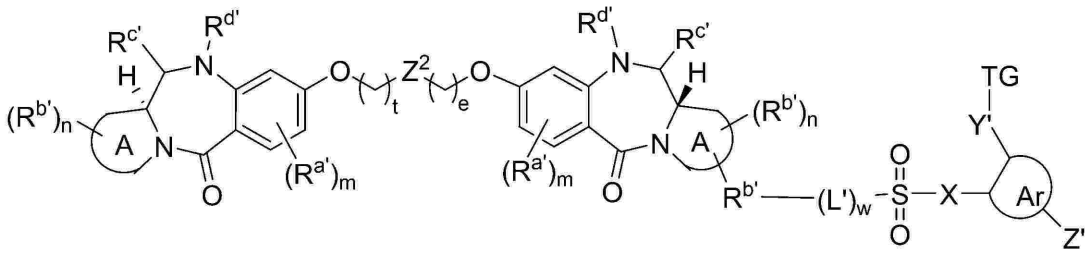
【０１４９】

特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（ＩＩＩａ）または（ＩＩＩｂ）：

【化７６】



（ＩＩＩａ）；または



（ＩＩＩｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される。

【０１５０】

本明細書のいくつかの実施形態では、薬物コンジュゲートは式（ＩＩＩａ）または（ＩＩＩｂ）で表され、式中：

各Ａは複素環であり；

各Ｒ^{a}’は、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル（好ましくは低級アルキル）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、または複素環、好ましくは５員環または６員環であり；任意選択で、１つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環に縮合されるかまたはそれで置換され；

各Ｒ^{b}’は、独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、または複素環、好ましくは５員環または６員環であり；任意選択で、１つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環に縮合されるかまたはそれで置換され；

２つのジェミナルＲ^{b}’は任意選択で一緒になってオキソもしくは＝ＣＨ$_{2}$を形成するか；あるいは、２つのＲ^{b}’が、介在する原子と一緒になって、任意選択でシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ、任意選択で１つ以上のＲ^{f}’で置換され、

各Ｒ^{f}’は独立してハロゲン、ヒドロキシル、－Ｏ－Ｇｌｙ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、カルボキシル、アミノ、アミノアルキル（－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ（Ｍｅ）、または－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｍｅ）$_{2}$）、アリール、または、ヘテロアリールであり；

Ｒ^{c}’は、スルホン酸塩、硫酸塩、ヒドロキシル、アミノ、またはチオールであり；

Ｒｄ’は、－Ｌ”－Ｇｌｙ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ただし、少なくとも１つのＲｃ’がスルホン酸塩もしくは硫酸塩であるか、または少なくとも１つのＲｄ’が－Ｌ”－Ｇｌｙであることを条件とし；
ｍは、０～３から選択される整数であり；
ｎは、原子価に応じて０～８から選択される整数であり；かつ
Ｇｌｙはグリコシルであり、好ましくはＧｌｙは、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。

【０１５１】

本明細書の一部の実施形態では、文脈から明らかなように、式（ＩＩＩａ）及び（ＩＩＩｂ）は、それぞれ、式（ＩＸ）及び（Ｘ）と呼ばれる。

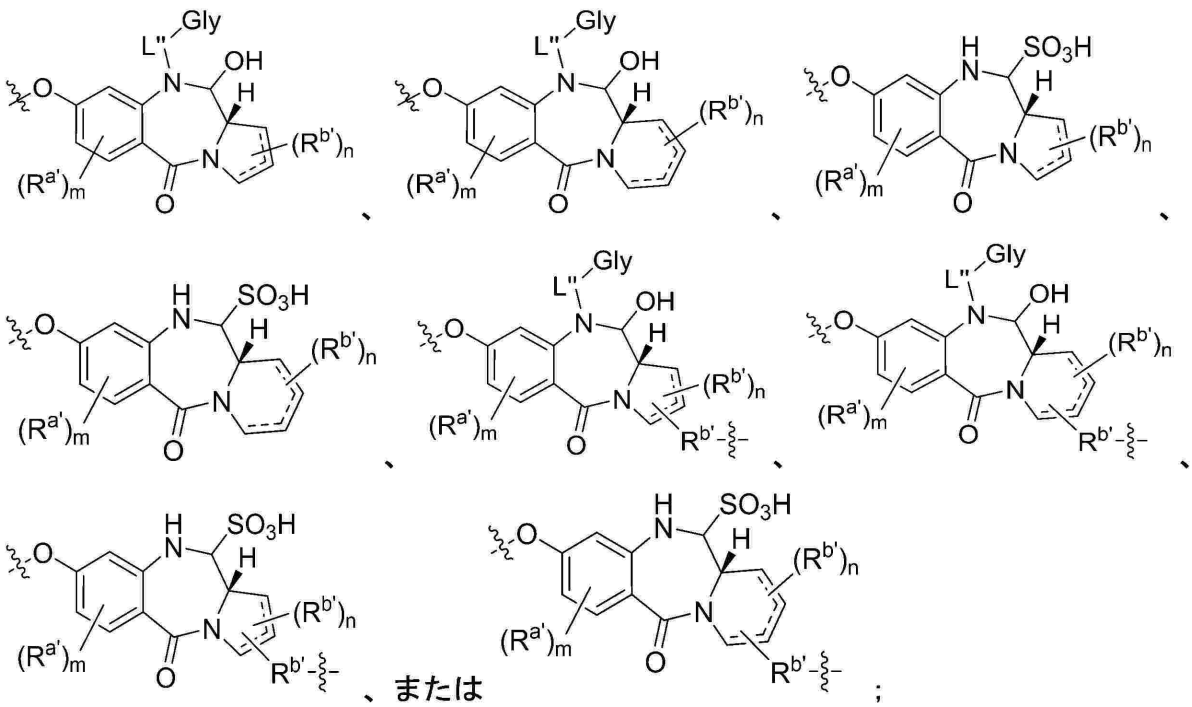
【０１５２】

特定の実施形態では、Ａは、５員～６員の複素環である。さらなる実施形態では、Ｒｃ’はヒドロキシルである。なおさらなる実施形態では、Ｒｃ’はスルホン酸塩または硫酸塩である。なおさらなる実施形態では、Ｒｄ’は、－Ｌ”－Ｇｌｙである。特定の好ましい実施形態では、Ｒｄ’が、水素である。

【０１５３】

特定の実施形態では、各Ｑ’は独立して以下：

【化７７】



、または

；

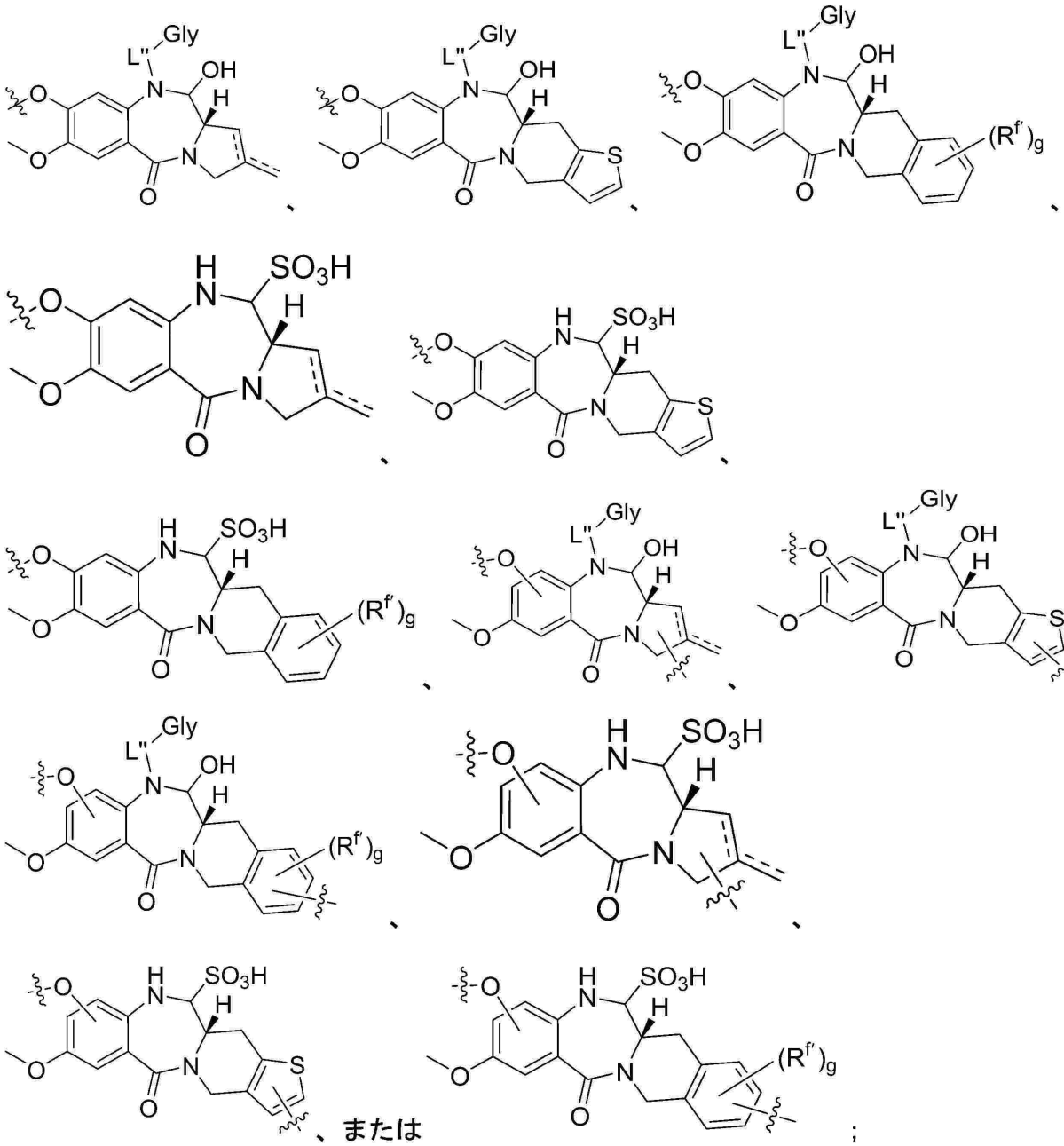
あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；
式中、

【化７８】

は、単結合または二重結合である。

【０１５４】
さらなる実施形態では、Ｒ^{a}’は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、または５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、１つのＲ^{b}’はアルキルであるか、または２つのジェミナルＲ^{b}’が一緒になってアルケニル基を形成する。なおさらなる実施形態では、２つのＲ^{b}’は、介在する原子と一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；好ましくは、アリールまたは、ヘテロアリールは、任意選択で１つ以上のＲ^{f}’で置換される６員のアリールまたは、ヘテロアリールである。
【０１５５】
特定の実施形態では、２つのＲ^{b}’は、介在する原子と一緒になって、アリール、または、ヘテロアリールを完成させ；好ましくは、アリールまたは、ヘテロアリールは、任意選択で１つ以上のＲ^{f}’で置換される６員のアリールまたは、ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、２つのＲ^{b}’は、介在する原子と一緒になってアリールを完成させる。なおさらなる実施形態では、２つのＲ^{b}’は、介在する原子と一緒になってヘテロアリールを完成させる。
【０１５６】
特定の実施形態では、各Ｑ’は独立して以下：

【化７９】

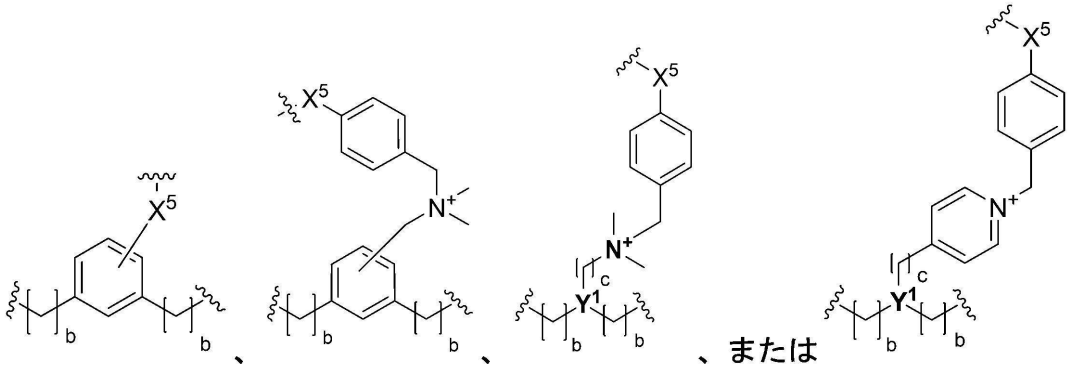


あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；
式中、
【化８０】

は、単結合または二重結合であり；かつ
ここで、ｇは０～４の整数である。
【０１５７】

特定の実施形態では、Z^3は以下：

【化８１】



から選択され；

式中：

X^5は、－Ｏ－または－ＮＲ^x－であり；

Y^1は、ＣＲ^y、またはＮであり；

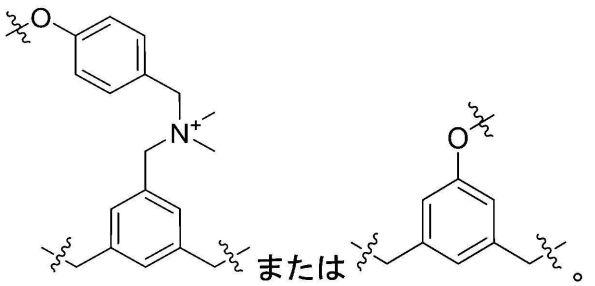
Ｒ^{y}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり；

各ｂは、独立して１～３の整数であり；かつ

ｃは、１～５の整数である。

さらなる実施形態では、Z^3は以下から選択される：

【化８２】

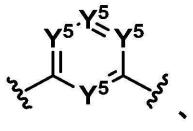


。

【０１５８】

なおさらなる実施形態では、Z^2はメチレンである。なお、さらなる実施形態では、Z^2は、

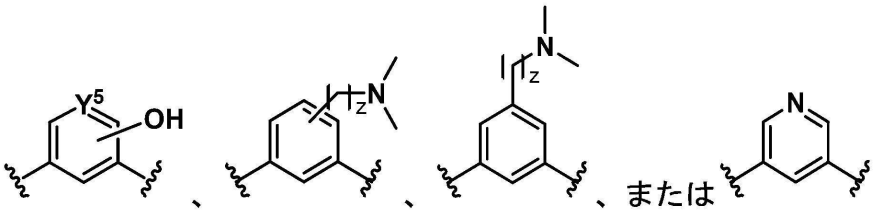
【化８３】



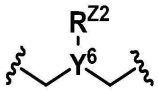
、

式中：

Y^5は、CR^{Y1}またはNであり、ただしY^5の１つのみがNである条件であり、
R^{Y1}は、Ｈ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、または$(CH_2)_y(R^{Y1a})$であり；
R^{Y1a}は、アミノ（例えば、２級または３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｙは、１～約１０の値を有する整数である。
特定の実施形態では、Z^2は、
【化８４】



である。
【０１５９】
さらなる実施形態では、Z^2は以下：
【化８５】

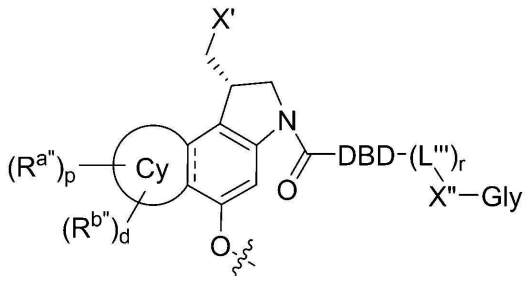


であり、
式中：
Y^6は、CR^{Y2}またはNであり；
R^{Y2}は、Ｈまたはアルキル、好ましくは低級アルキルであり；
R^{Z2}は、$(CH_2)_zR^{Z2a}$であり；
R^{Z2a}は、アミノ（好ましくは３級アミノ）、アリール（例えば、フェニル）、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｚは、０～約１０の値を有する整数である。
【０１６０】
なおさらなる実施形態では、Z^2は以下：
【化８６】



である。
【０１６１】

さらに別の実施形態では、各Ｑは独立して式（ＩＶ）の基：
【化８７】

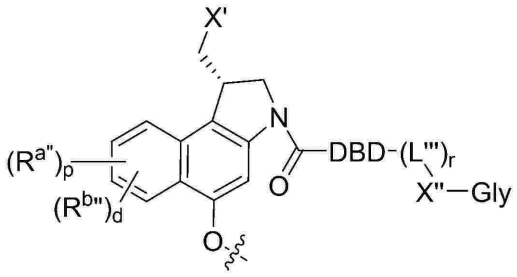


（ＩＶ）；

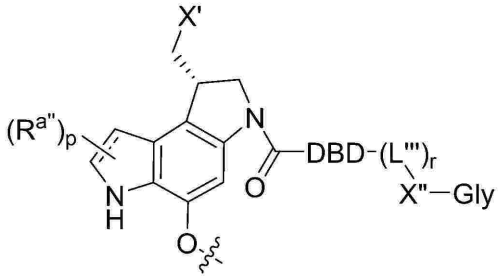
または、その薬学的に許容される塩であり；
式中：
環Ｃｙは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルから選択され；
【化８８】

は、単結合または二重結合であり；
Ｘ’は、ハロゲンであり；
Ｘ”は－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－から選択され；
各Ｒａ”及びＲｂ”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）ｒ－Ｘ”－Ｇｌｙであり；
ｐは、０～４から選択される整数であり；
ｄは、０～４から選択される整数であり；
ｒは、０～１の整数であり；
ＤＢＤは、ＤＮＡ結合ドメインであり；
各Ｌ’’’は、結合またはリンカーであり、かつ
Ｇｌｙは、単糖類、二糖類、またはオリゴ糖である。
【０１６２】
なおさらなる実施形態では、各Ｌ’’’は、$_{1}$６－Ｃ１００の直鎖状または分枝鎖状、飽和または不飽和のアルキレン部分であり、任意選択で１つ以上の二重結合及び／または三重結合を含む。なおさらなる実施形態では、各ｐ及び各ｄは独立して０～１の整数である。特定の実施形態では、Ｃｙは、フェニルである。さらなる実施形態では、Ｃｙはピロリジンまたはピロールである。
【０１６３】
特定の実施形態では、各Ｑは独立して式（ＩＶａ）または（ＩＶｂ）の基：

【化８９】



（ＩＶａ）；



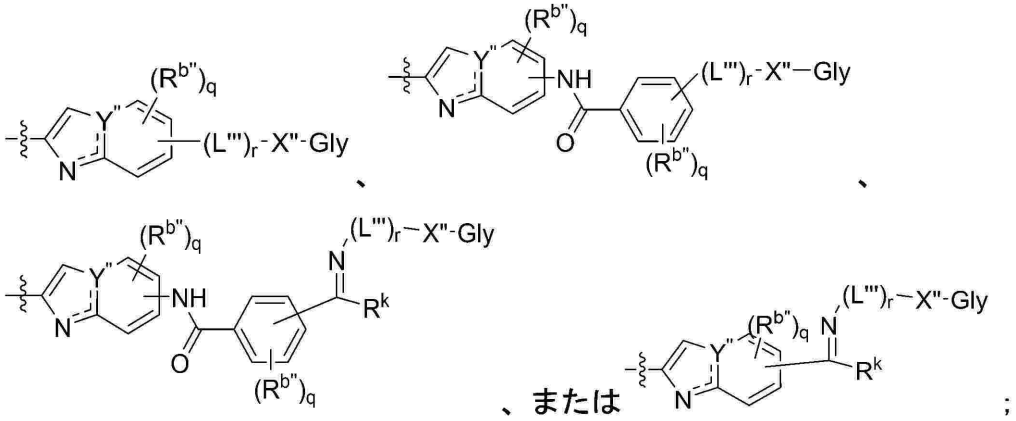
（ＩＶｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩である。

【０１６４】

さらなる実施形態では、ＤＢＤ－（Ｌ’’’）$_r$－Ｘ”－Ｇｌｙ単位は、以下：

【化９０】



、または ；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択され；

式中：

Ｙ”はＣまたはＮであり；

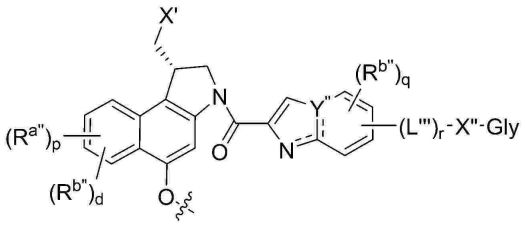
Ｘ”は－ＮＲ－、－Ｓ－、または－Ｏ－から選択され；

各Ｒ^b”は独立して、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アセチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’’）$_r$－Ｘ”－Ｇｌｙであり；

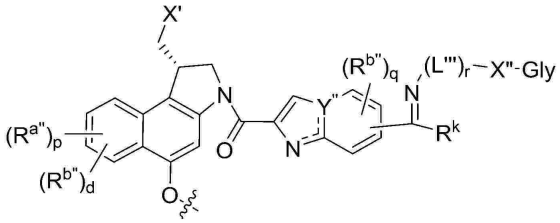
Ｒ^{k}はアルキルまたはヒドロキシアルキル、好ましくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
ｑは、０及び３から選択される整数であり；かつ
【化９１】

は、単結合または二重結合である。
【０１６５】
なおさらなる実施形態では、各Ｑは独立して、式（ＩＶｃ）、（ＩＶｄ）、（ＩＶｅ）、（ＩＶｆ）、（ＩＶｇ）、（ＩＶｈ）、（ＩＶｉ）、または（ＩＶｊ）の群から選択される。

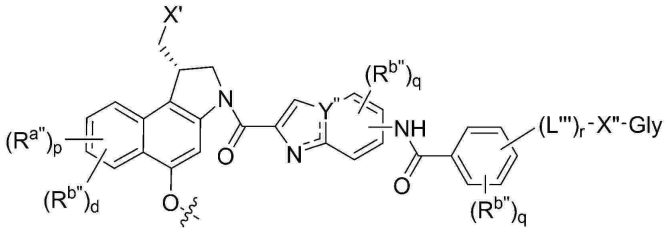
【化９２－１】



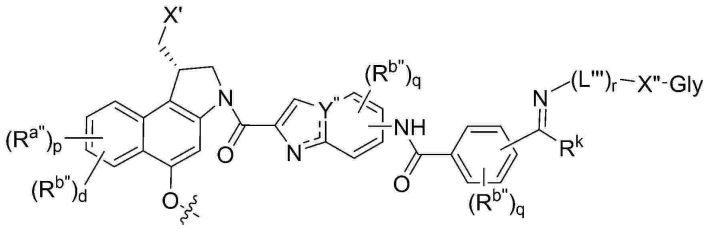
（ＩＶｃ）；



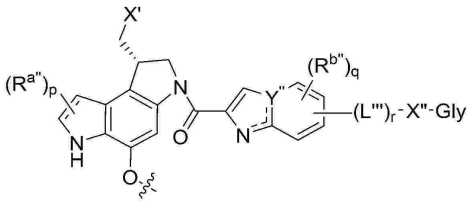
（ＩＶｄ）；



（ＩＶｅ）；

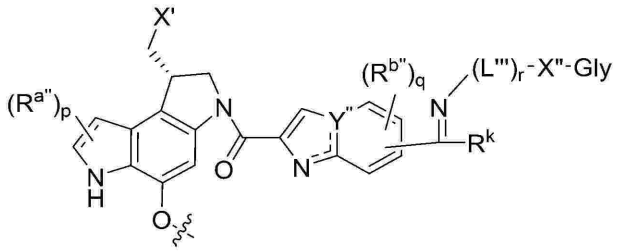


（ＩＶｆ）；

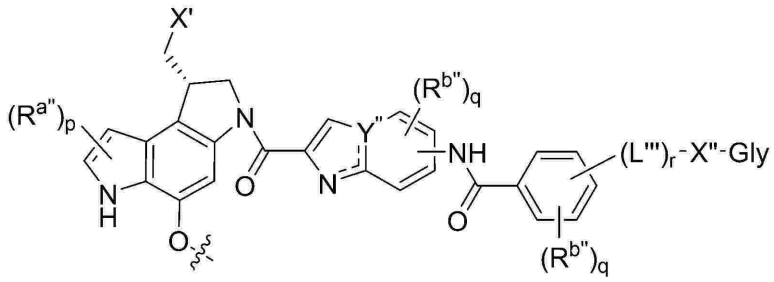


（ＩＶｇ）；

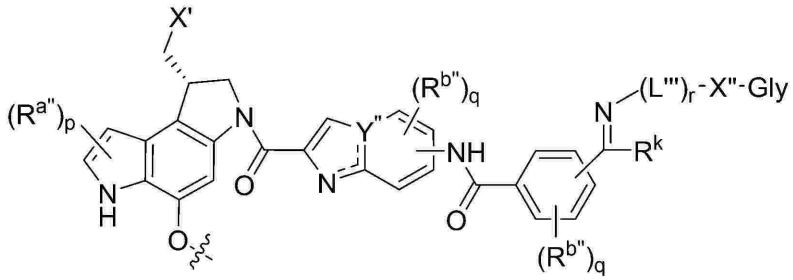
【化９２－２】



（ＩＶｈ）；



（ＩＶｉ）；



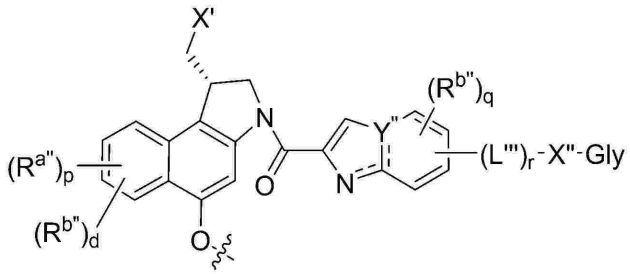
（ＩＶｊ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩。

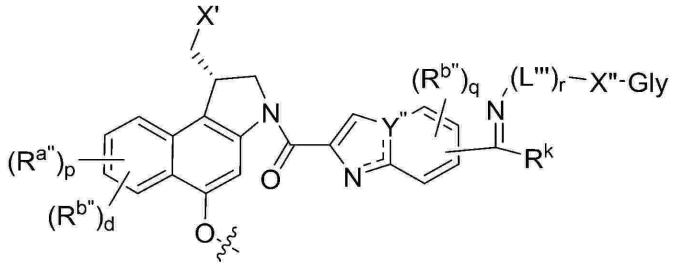
【０１６６】

好ましい実施形態では、各Ｑは独立して、式（ＩＶｃ）、（ＩＶｄ）、（ＩＶｅ）、または（ＩＶｆ）：

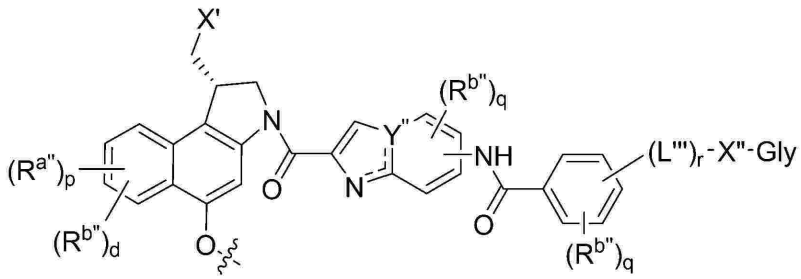
【化９３】



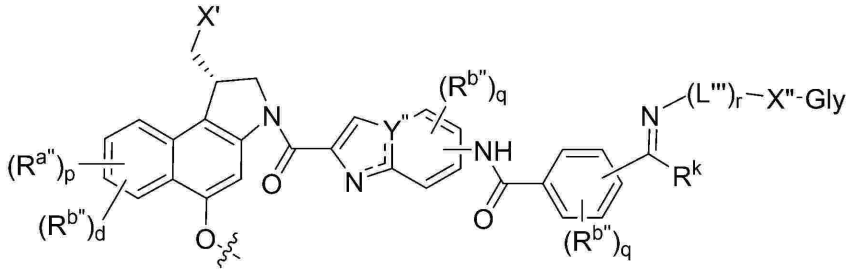
（ＩＶｃ）；



（ＩＶｄ）；



（ＩＶｅ）；



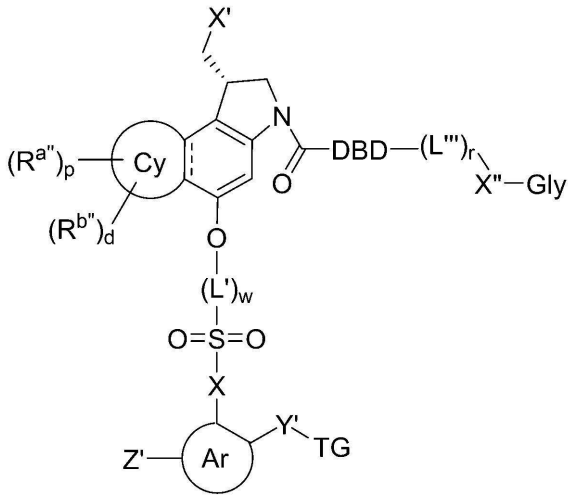
（ＩＶｆ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩の群から選択される。

【０１６７】

特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（Ｖ）：

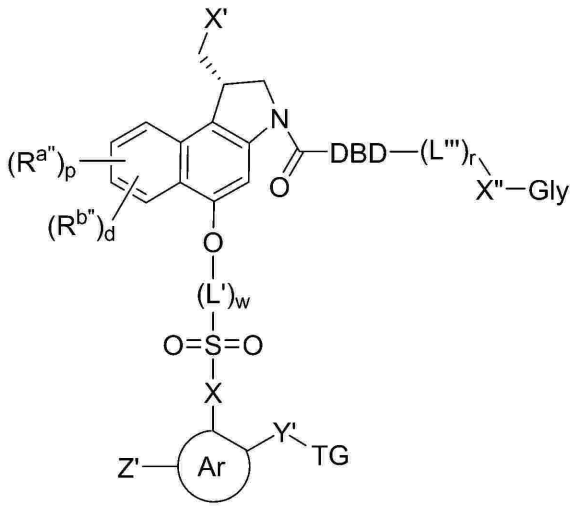
【化９４】



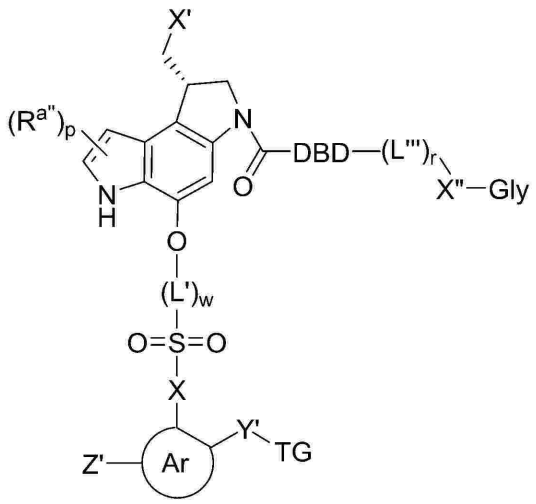
（Ｖ）；

または、その薬学的に許容される塩によって示され；
式中：
Ｚ’はカップリング基であり；
Ａｒは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルであり；
Ｙ’は、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－、または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｓ－であり、ｙが１の場合、Ｎ、Ｏ、またはＳ原子がＴＧに結合するように配置され；
ＴＧは、活性化時に、ＳＯ$_{2}$と反応して（Ｑ）$_{q}$－（Ｌ’）$_{w}$を置換し、Ｘ－ＳＯ$_{2}$及びＡｒの介在原子を含む５～６員環を形成し得るＮ、Ｏ、またはＳ原子を生成するトリガー基であり；
Ｘは－Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－、または－Ｎ（Ｒ^{c}）－であり；
Ｌ’は、存在する場合、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子を介してＳＯ$_{2}$に結合するスペーサー部分であり、Ｌ’とＳＯ$_{2}$との間の結合の開裂が、活性薬剤の放出を促進するように選択され；
ｒは、０～１の整数である。
【０１６８】
本明細書におけるいくつかの実施形態では、文脈から明らかなように、式（Ｖ）は式（ＸＩ）と呼ばれる。
【０１６９】
さらなる実施形態では、Ｃｙは、フェニルである。まださらなる実施形態では、Ｃｙはピロリジンまたはピロールから選択される。なおさらなる実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（Ｖａ）または（Ｖｂ）：

【化９５】



（Ｖａ）；



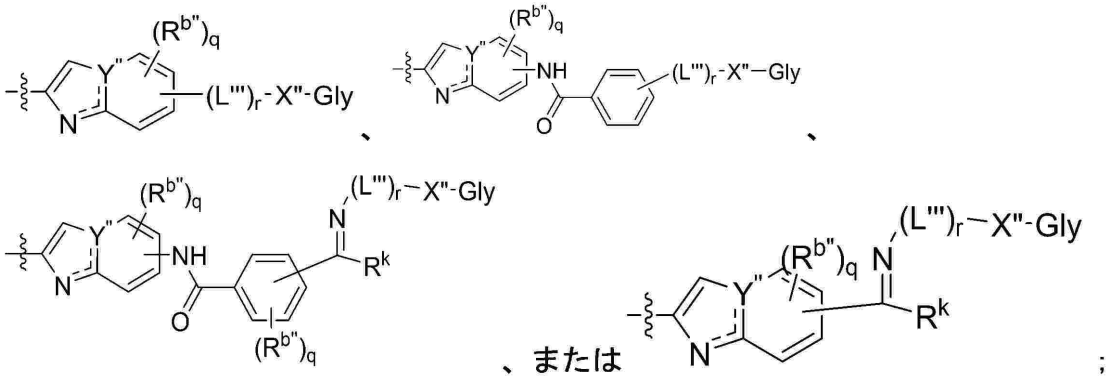
（Ｖｂ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩で示される。

【０１７０】

特定の実施形態では、ＤＢＤ－（Ｌ’’’）r－Ｘ’’－Ｇｌｙ単位は、以下：

【化９６】



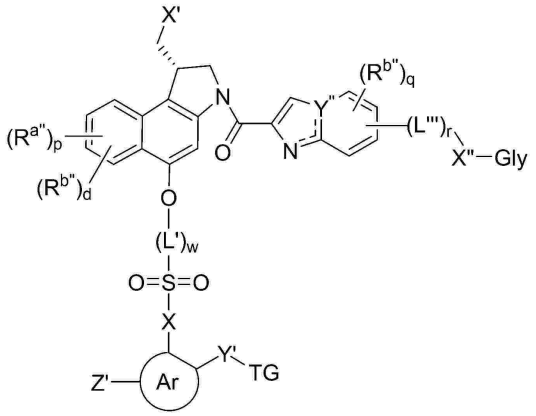
【化９７】

は、単結合または二重結合である。

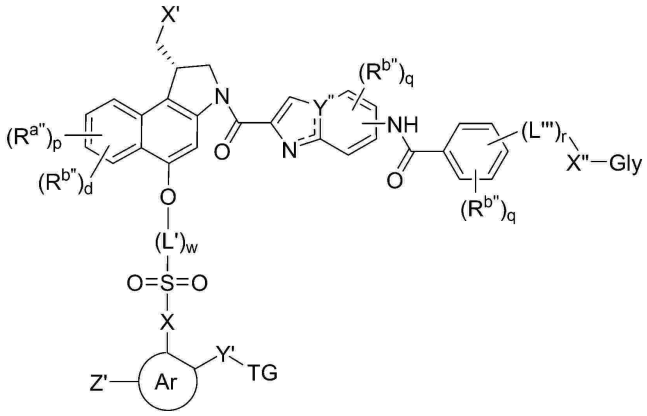
【０１７１】

特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（Ｖｃ）、（Ｖｄ）、（Ｖｅ）、または（Ｖｆ）：

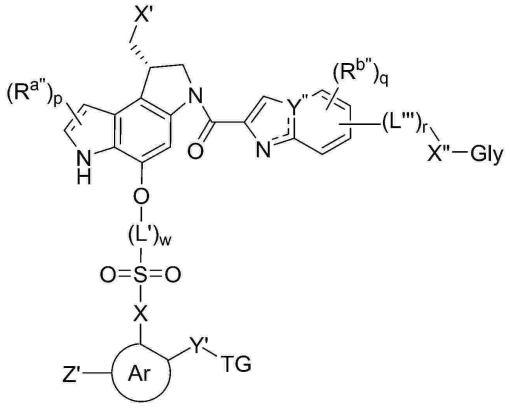
【化９８－１】



（Ｖｃ）；

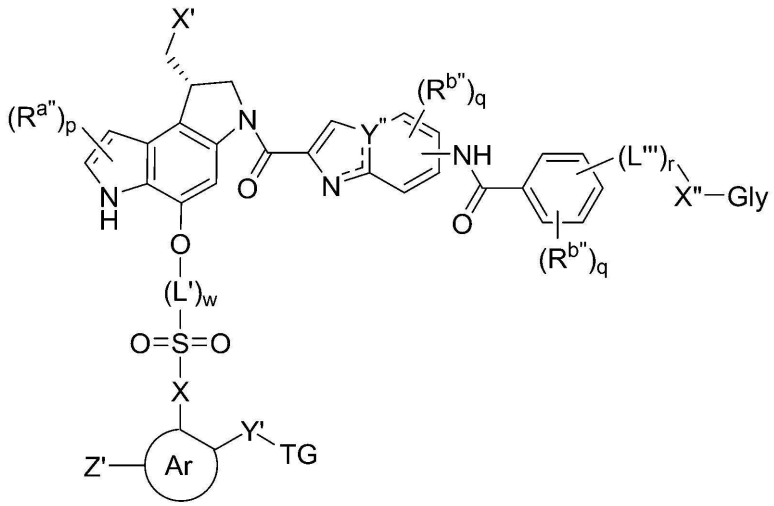


（Ｖｄ）；



（Ｖｅ）；

【化９８－２】



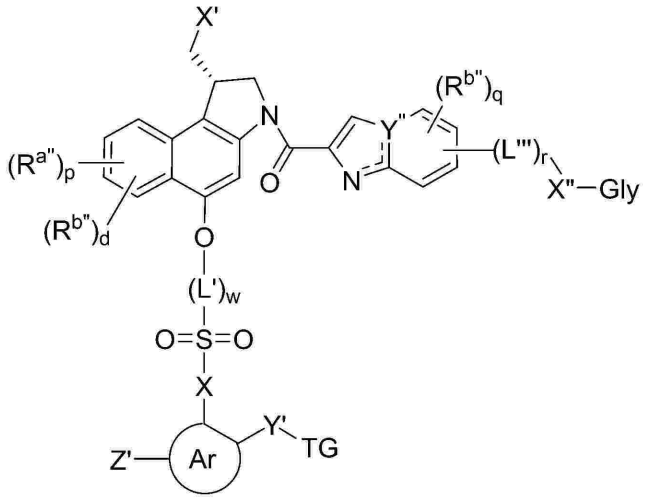
（Ｖｆ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩の群から選択される。

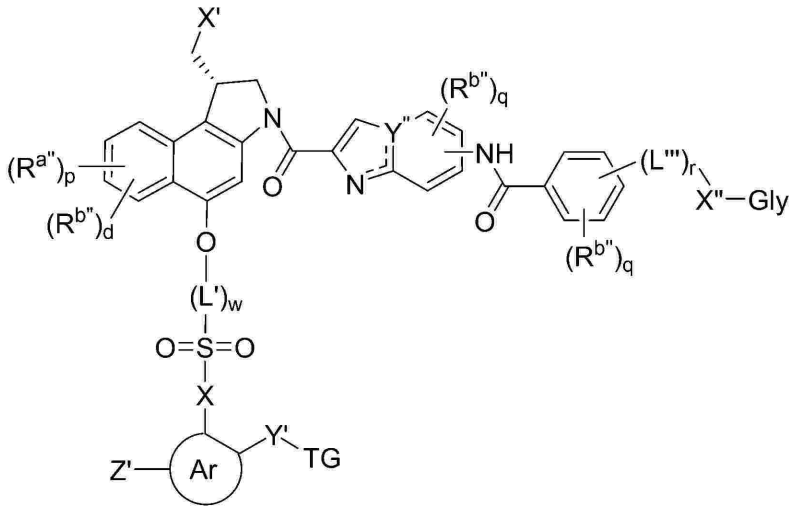
【０１７２】

好ましい実施形態では、薬物コンジュゲートは、式（Ｖｃ）または（Ｖｄ）：

【化９９】



（Ｖｃ）；または



（Ｖｄ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩によって示される。

【０１７３】

特定の実施形態では、各Ｒ^{a}”は独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’）$_{r}$－Ｘ”－Ｇｌｙであり；各Ｒ^{b}”は独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アセチル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または－（Ｌ’’）$_{r}$－Ｘ”－Ｇｌｙである。

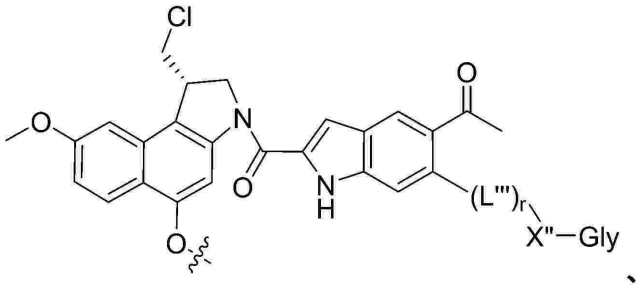
【０１７４】

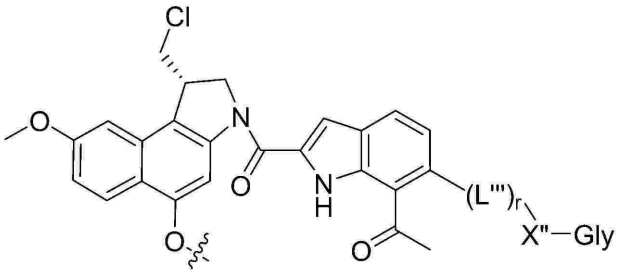
さらなる実施形態では、Ｘ’はＣｌである。なおさらなる実施形態では、Ｘ’はＢｒである。なおさらなる実施形態では、Ｙ”はＣである。特定の実施形態では、Ｙ”はＮである。

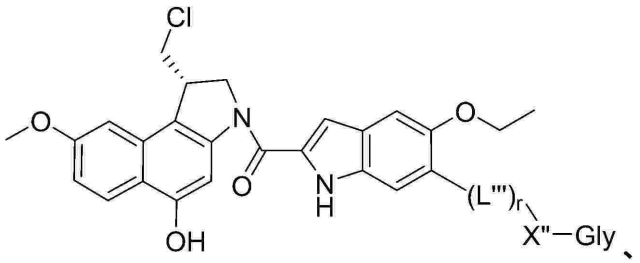
【０１７５】

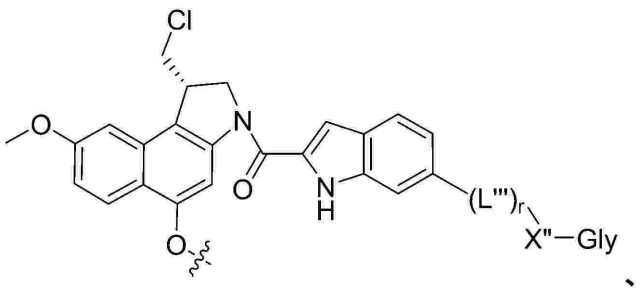
特定の実施形態では、Ｑは、以下：

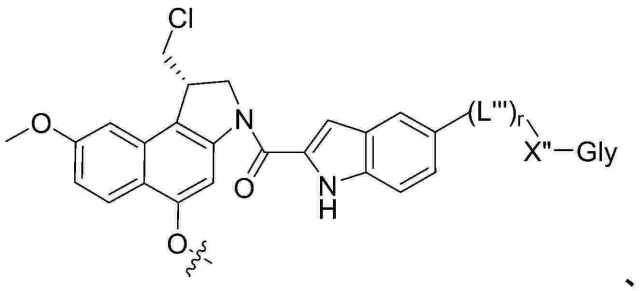
【化１００－１】


Cl
O
N
O
N
H
O
(L''')r
X''—Gly
、

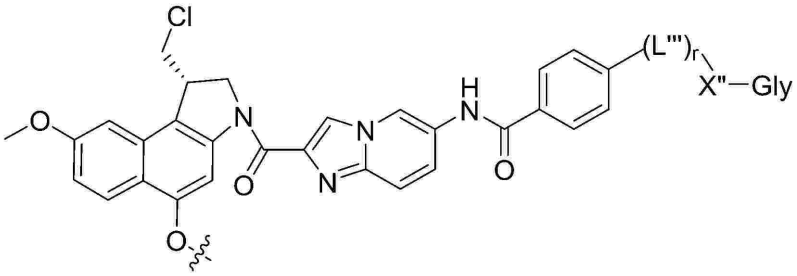

Cl
O
N
O
N
H
O
(L''')r
X''—Gly


Cl
O
N
O
N
H
O
OH
(L''')r
X''—Gly
、

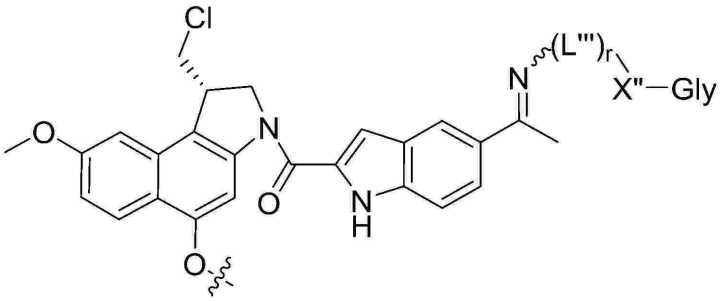

Cl
O
N
O
N
H
O
(L''')r
X''—Gly
、


Cl
O
N
O
N
H
O
(L''')r
X''—Gly
、

【化１００－２】



、または



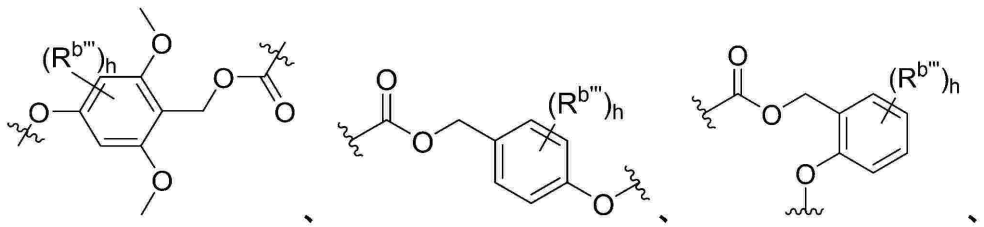
；

あるいは、その薬学的に許容される塩から選択される。

【０１７６】

さらなる実施形態では、Ｌ’’’は、結合である。なおさらなる実施形態では、Ｌ’’’は以下：

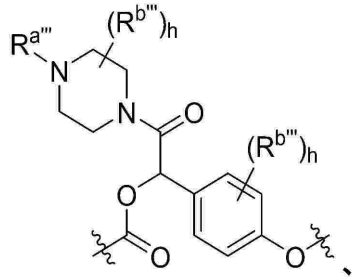
【化１０１】



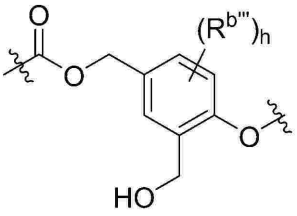
、

、

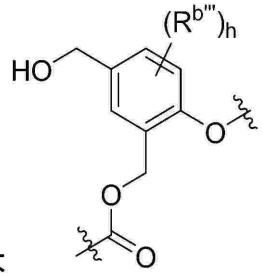
、



、



、または



から選択されるリンカーであり；

式中：

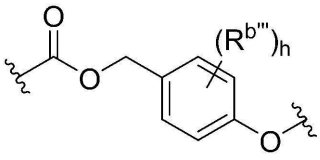
各Ｒ^{a}’’’は独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、＝Ｏ、カルボキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ

各Ｒ^{b}’’’は独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、

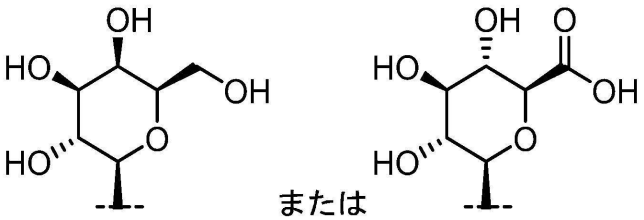
ニトロ、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；
ｈは、原子価に応じて０～４から選択される整数であり；かつ
【化１０２】



は隣接する官能基との接続点である。
【０１７７】
なおさらなる実施形態では、Ｌ’’’は、
【化１０３】

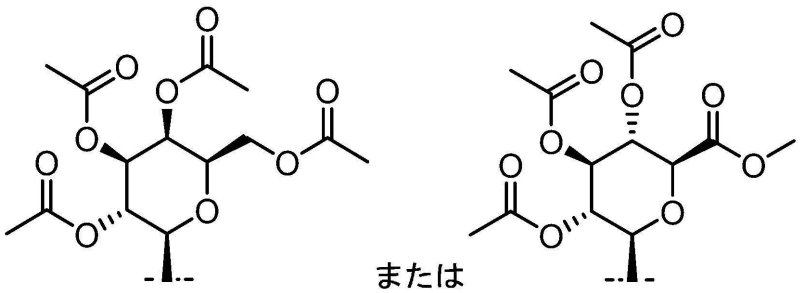


【０１７８】
である。
特定の実施形態では、Ｇｌｙは単糖類である。さらなる実施形態では、Ｇｌｙは、グルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である。なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、
【化１０４】



であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている。
【０１７９】
なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、

【化１０５】

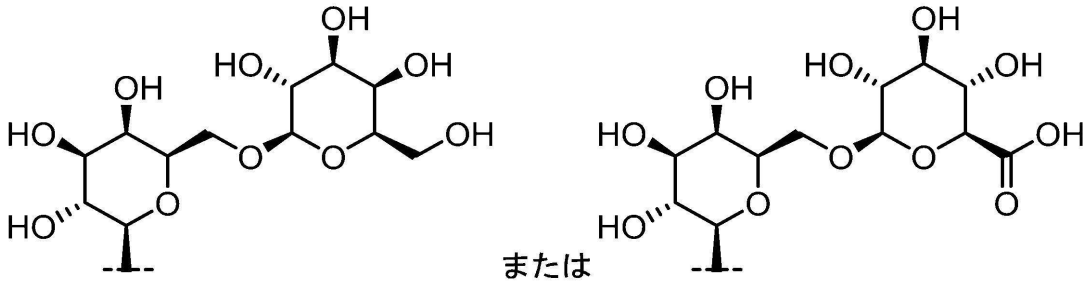


である。

【０１８０】

特定の実施形態では、Ｇｌｙは二糖類である。さらなる実施形態では、Ｇｌｙは、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である。なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、

【化１０６】



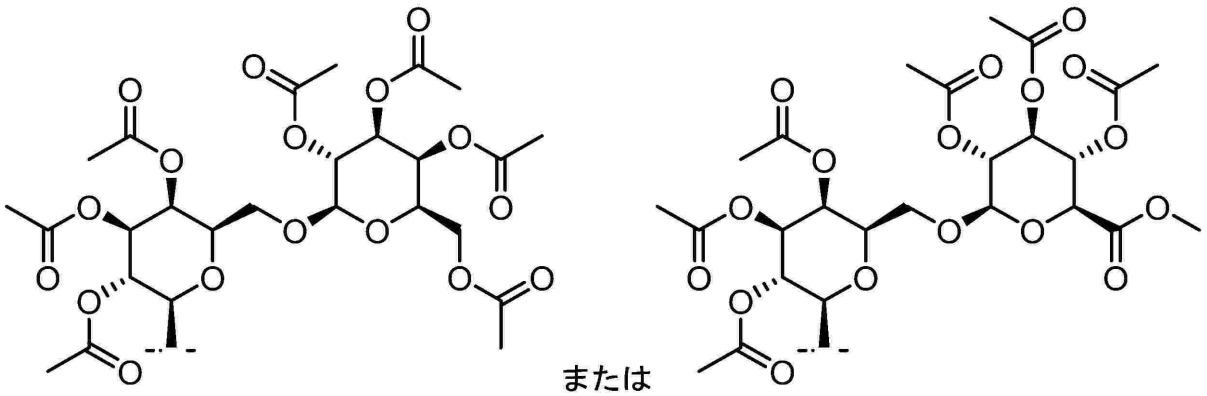
であり、

任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている。

【０１８１】

なおさらなる実施形態では、Ｇｌｙは、

【化１０７】



である。

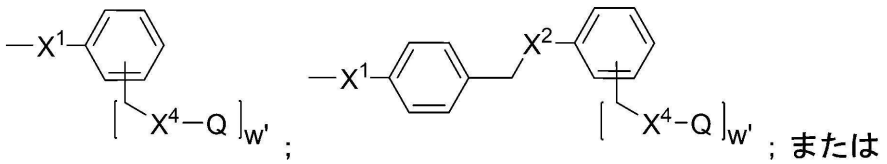
【０１８２】

特定の実施形態では、Ｘ”またはＬ”は、アノマー位置でＧｌｙに結合している。さらなる実施形態では、Ａｒは、アリールである。なおさらなる実施形態では、ＡｒはＣ$_{6-10}$アリールである。なおさらなる実施形態では、Ａｒは、フェニルである。特定の実施形態では、Ａｒは、ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、Ａｒは、５～１０員のヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、Ｙ’は、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｎ（Ｒ^{a}）－または－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－である。なおさらなる実施形態では、Ｙ’は、－（ＣＲ$^{b}_{2}$）$_{y}$Ｏ－である。特定の実施形態では、ｙは０または１である。さらなる実施形態では、ｙは１である。なおさらなる実施形態では、Ｘは、－Ｏ－、Ｃ（Ｒ^{b}）$_{2}$－または－Ｎ（Ｒ^{c}）－である。なおさらなる実施形態では、Ｘは－Ｏ－である。特定の実施形態では、Ｌ’はスペーサー部分であり、－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－結合（活性剤のヘテロ原子を含む）を形成する。

【０１８３】

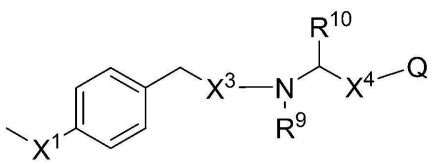
特定の実施形態では、Ｑ－（Ｌ’）$_{w}$－は、

【化１０８】



；

；または

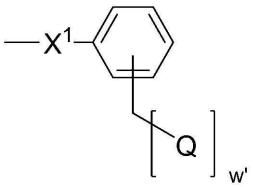


から選択され；

式中：

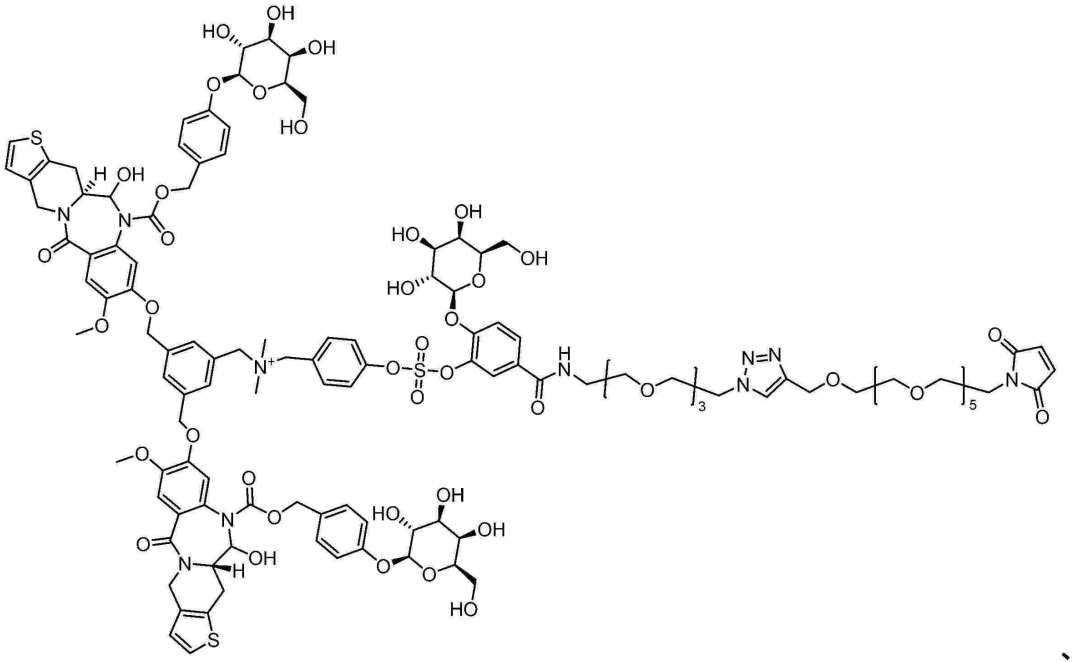
Ｘ^{4}は存在しないか、または－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、もしくは－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－結合（Ｑのヘテロ原子を含む）を形成し；

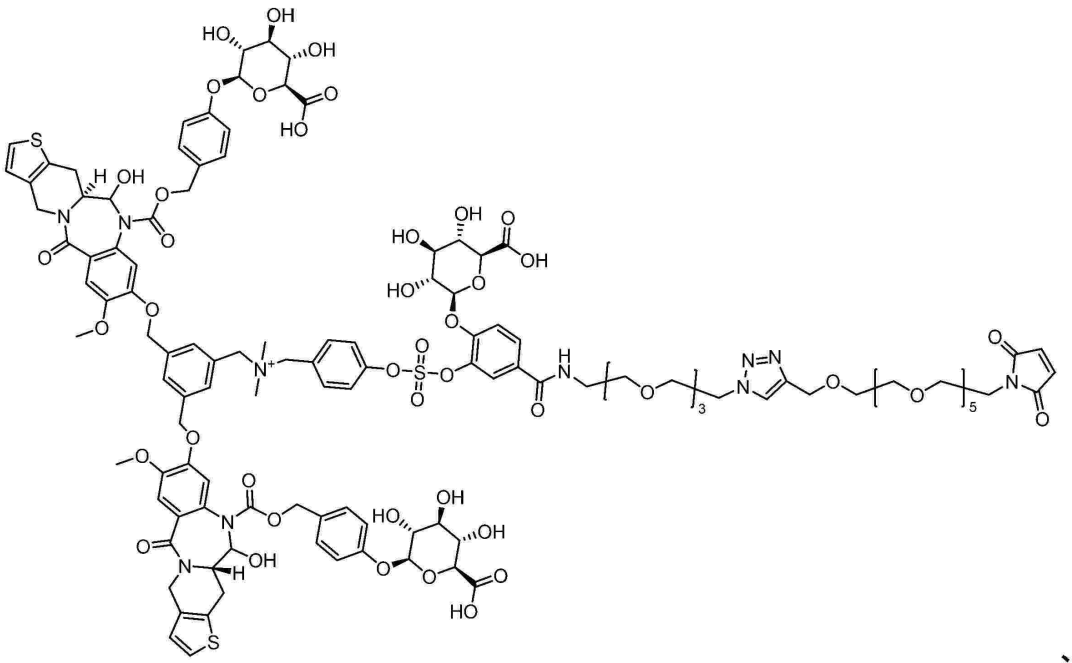
X^1は、－Ｏ－または－ＮＲ^a－であり；
X^2は、－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－であり；
X^3は、－ＯＣ（＝Ｏ）－であり；
ｗ’は、１、２、３、４、または５の値を有する整数であり；
R^9及びR^{10}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、置換されていないか、または、例えば、アルキル、－（CH_2）$_u$$NH_2$、－（$CH_2$）$_u$$NR^{u1}R^{u2}$、及び－（$CH_2$）$_u$$SO_2R^{u3}$から選択される１つ以上の置換基で置換されており；
R^{u1}、R^{u2}、及びR^{u3}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり；かつ
ｕは、１～約１０の値を有する整数である。
【０１８４】
さらなる実施形態では、Ｑ－（Ｌ’）$_w$－は、
【化１０９】



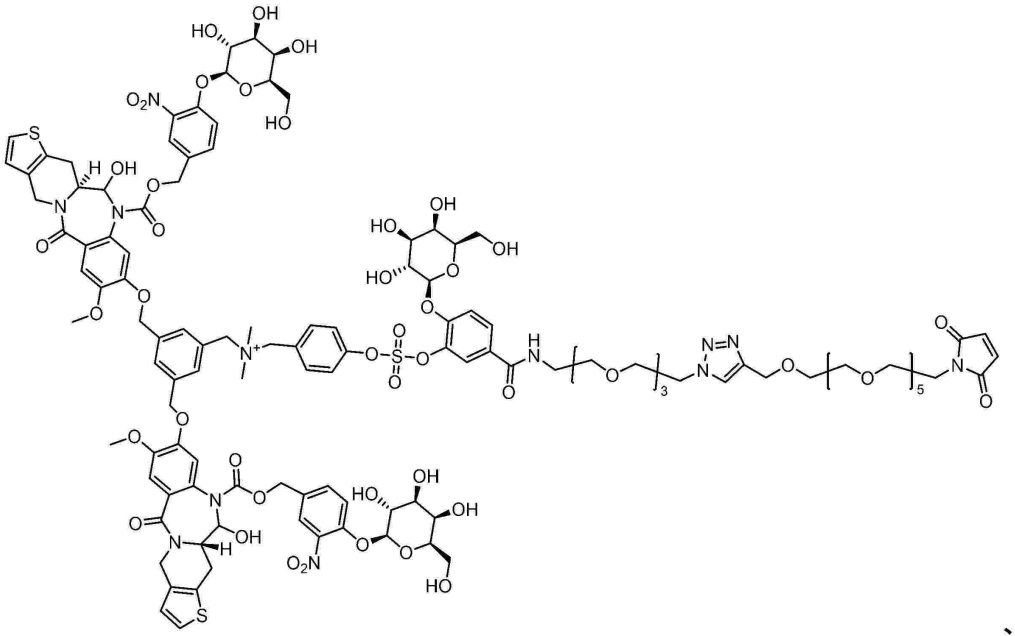
から選択される。
【０１８５】
特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、

【化１１０－１】

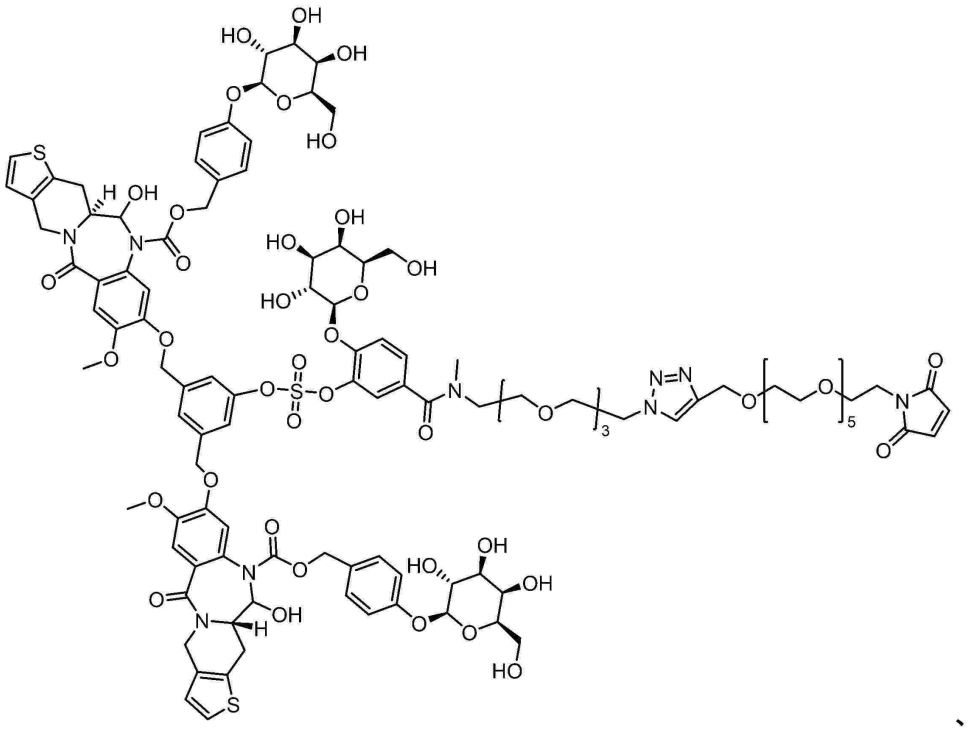




【化１１０－２】

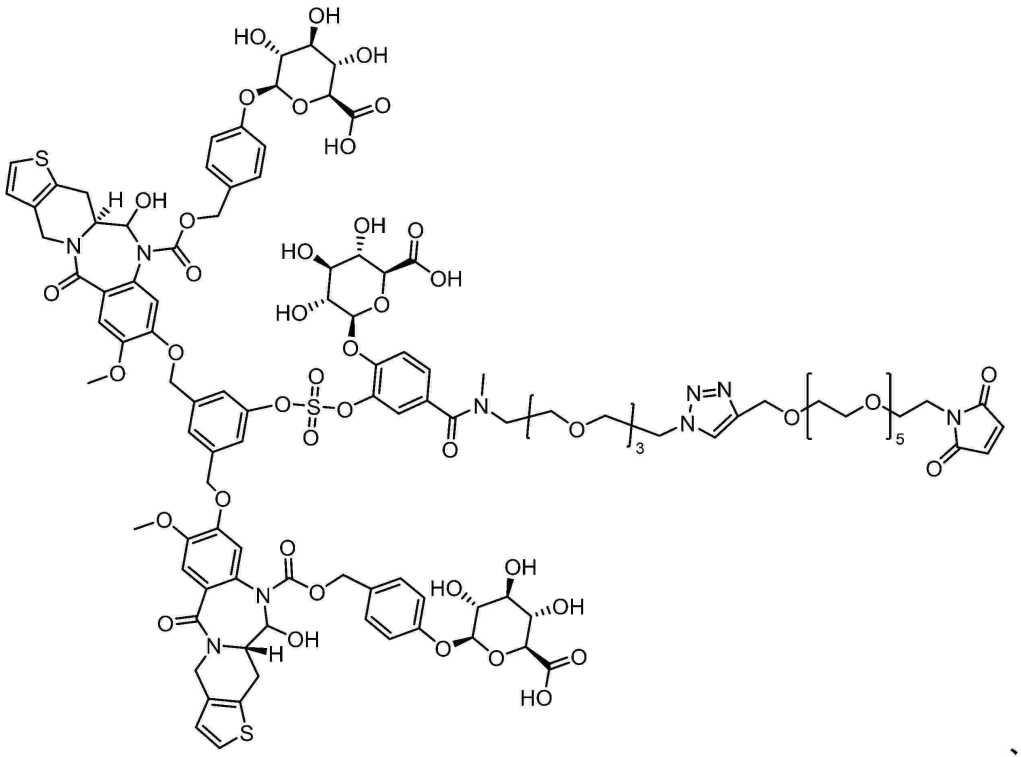


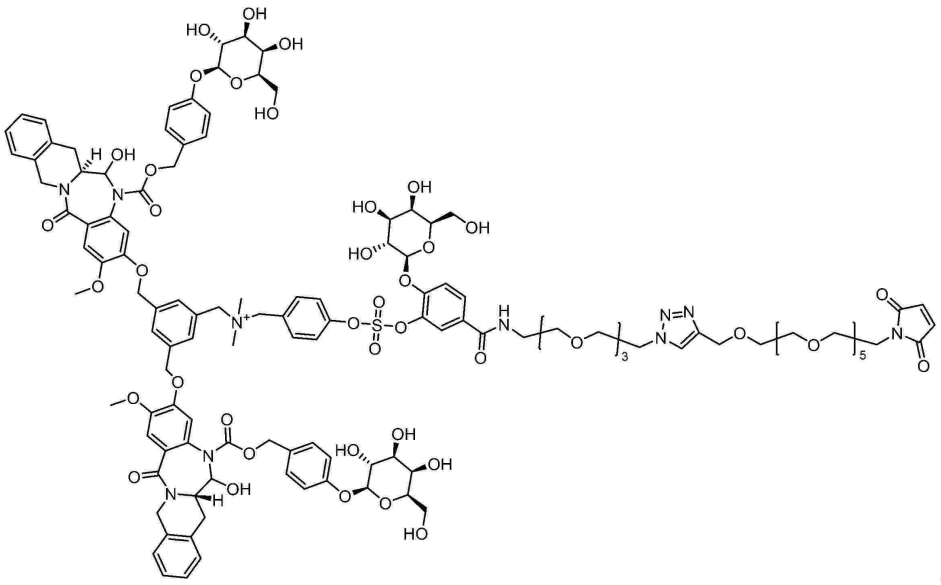
、



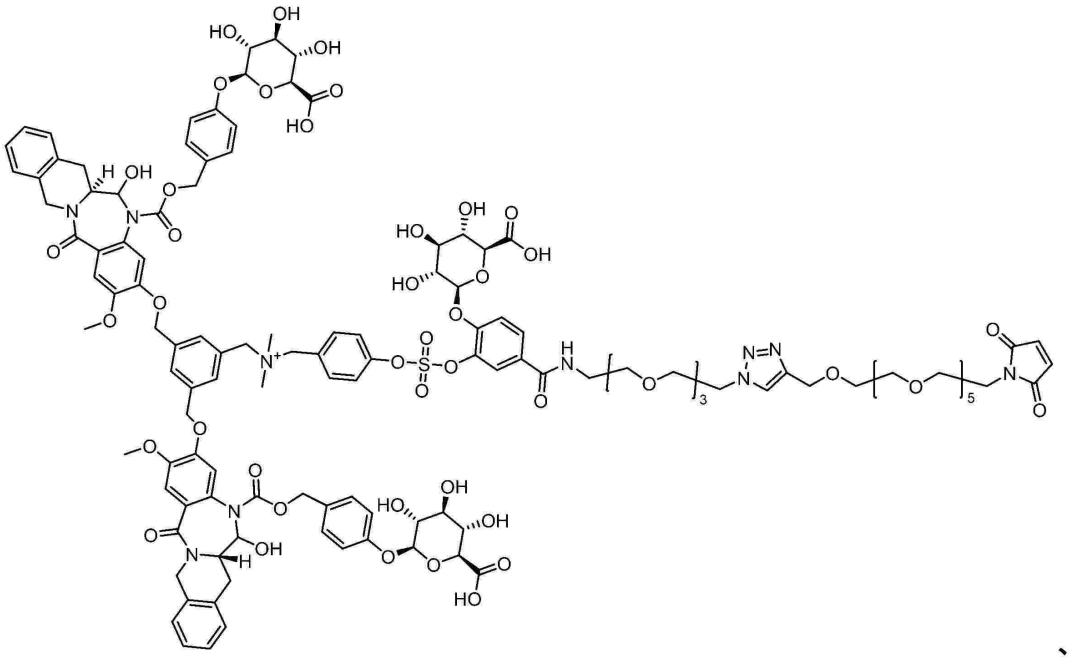
、

【化１１０－３】

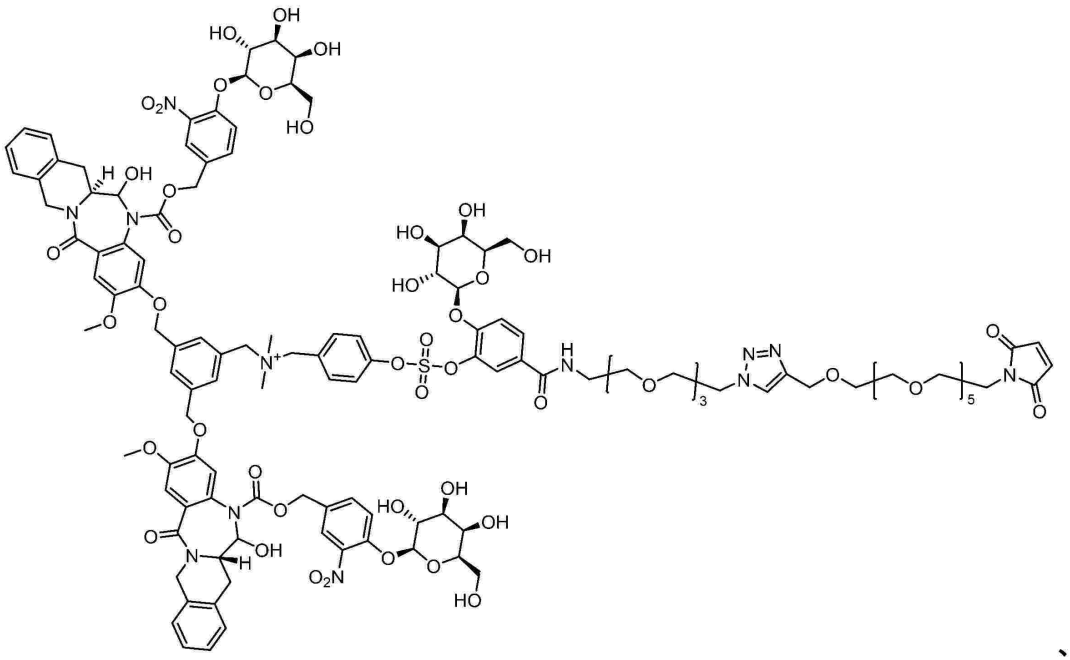




【化１１０－４】

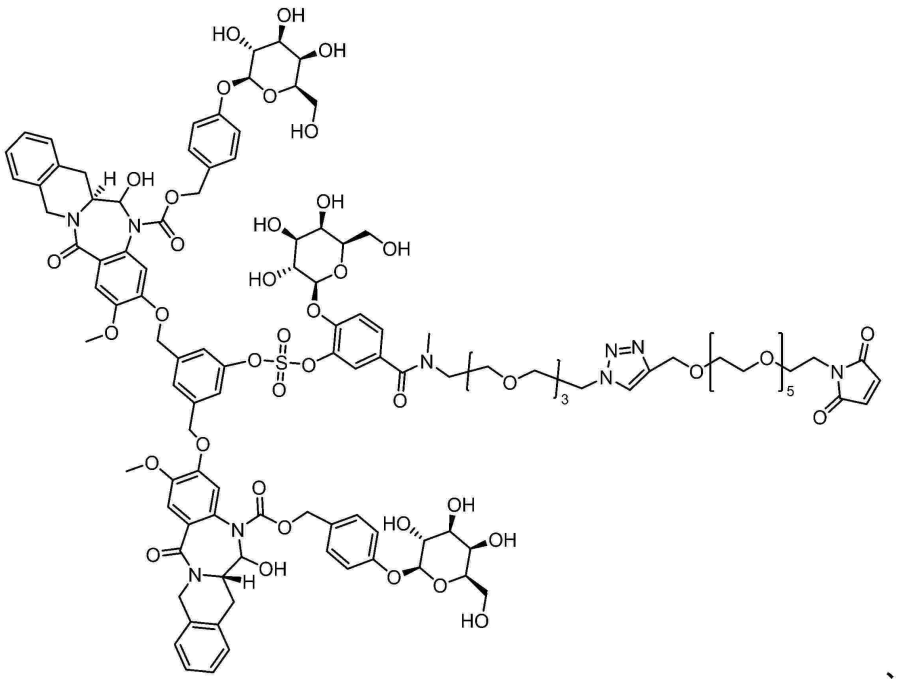


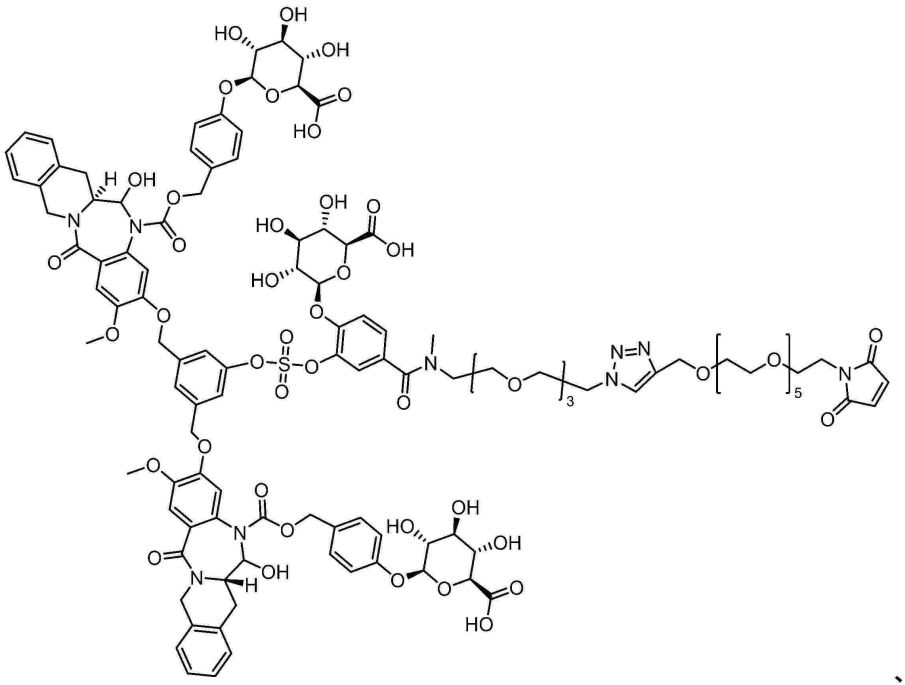
、



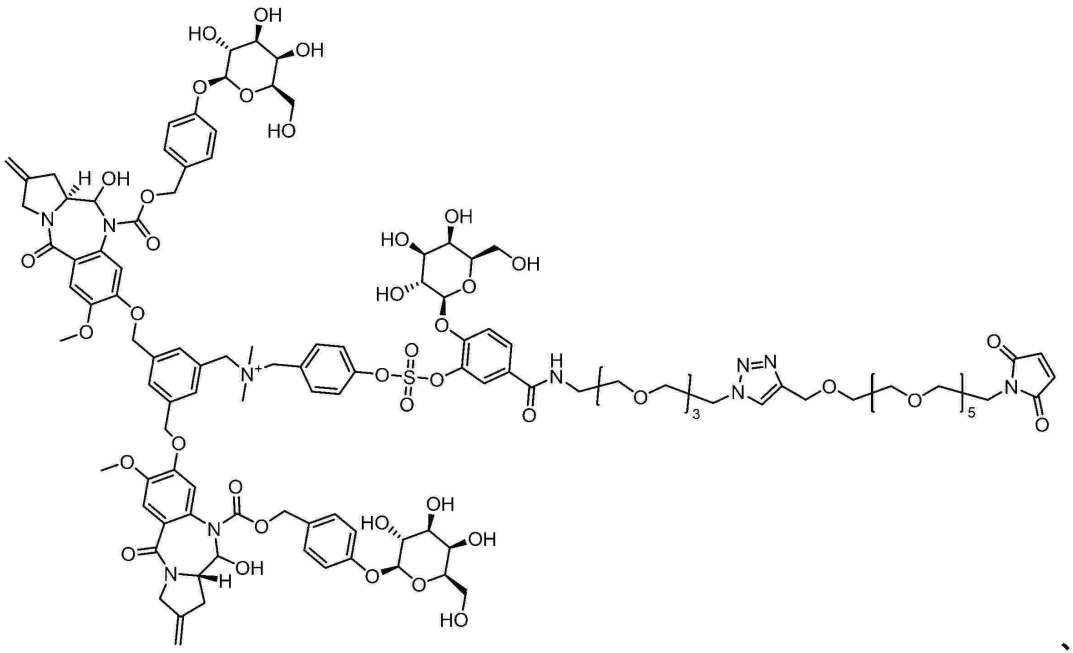
、

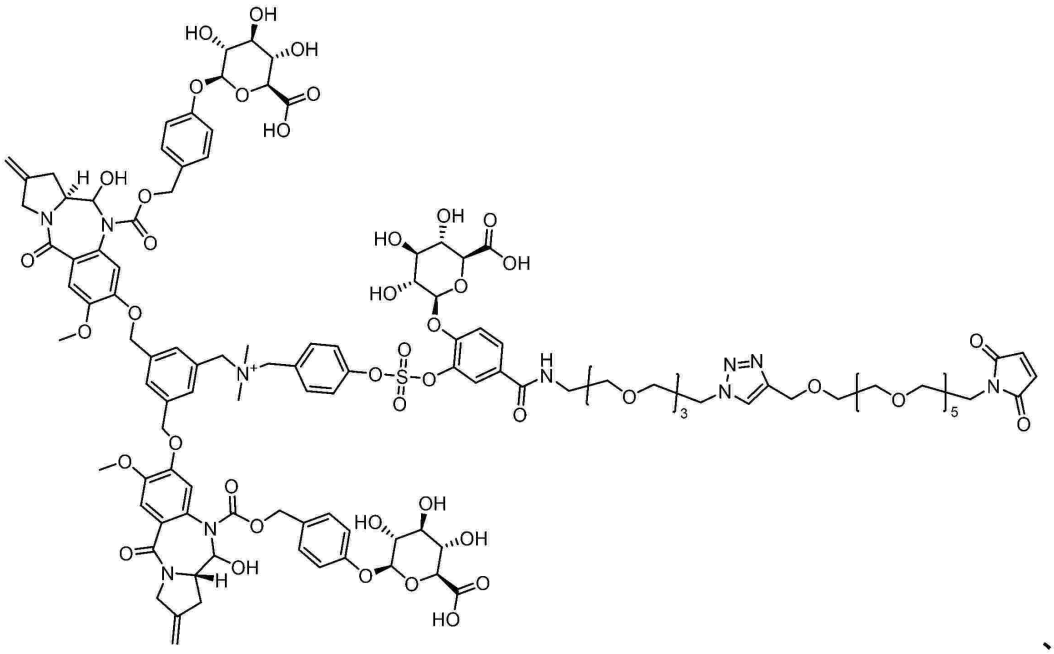
【化１１０－５】



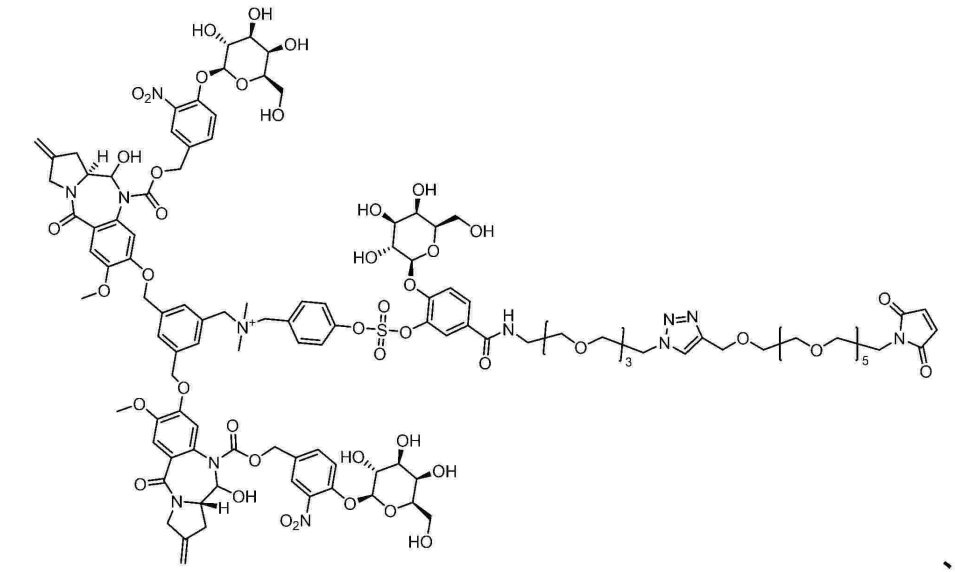


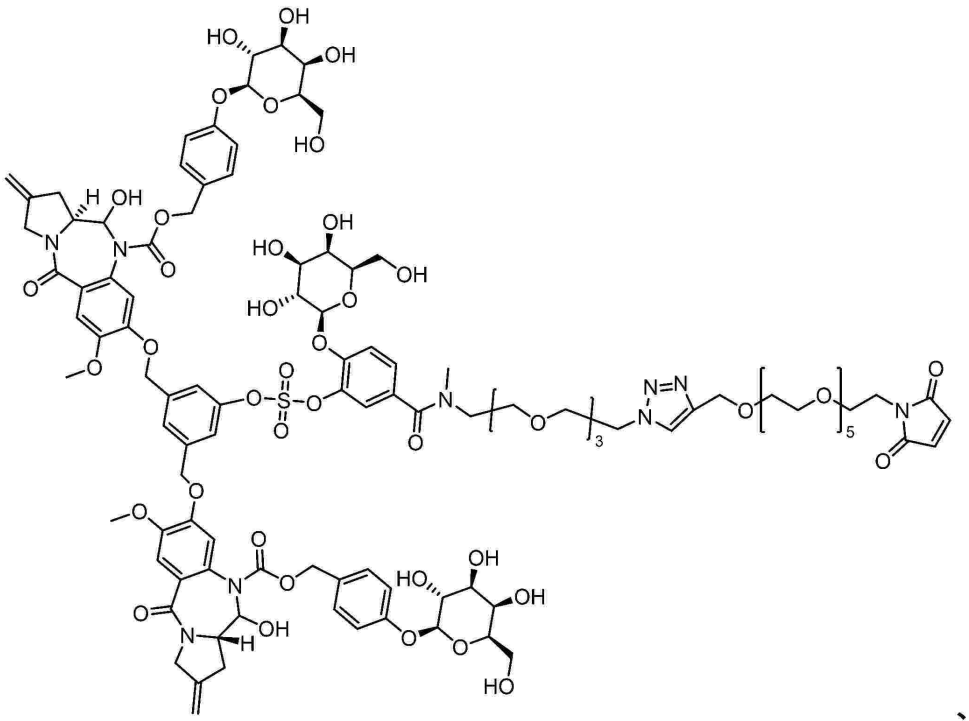
【化１１０－６】



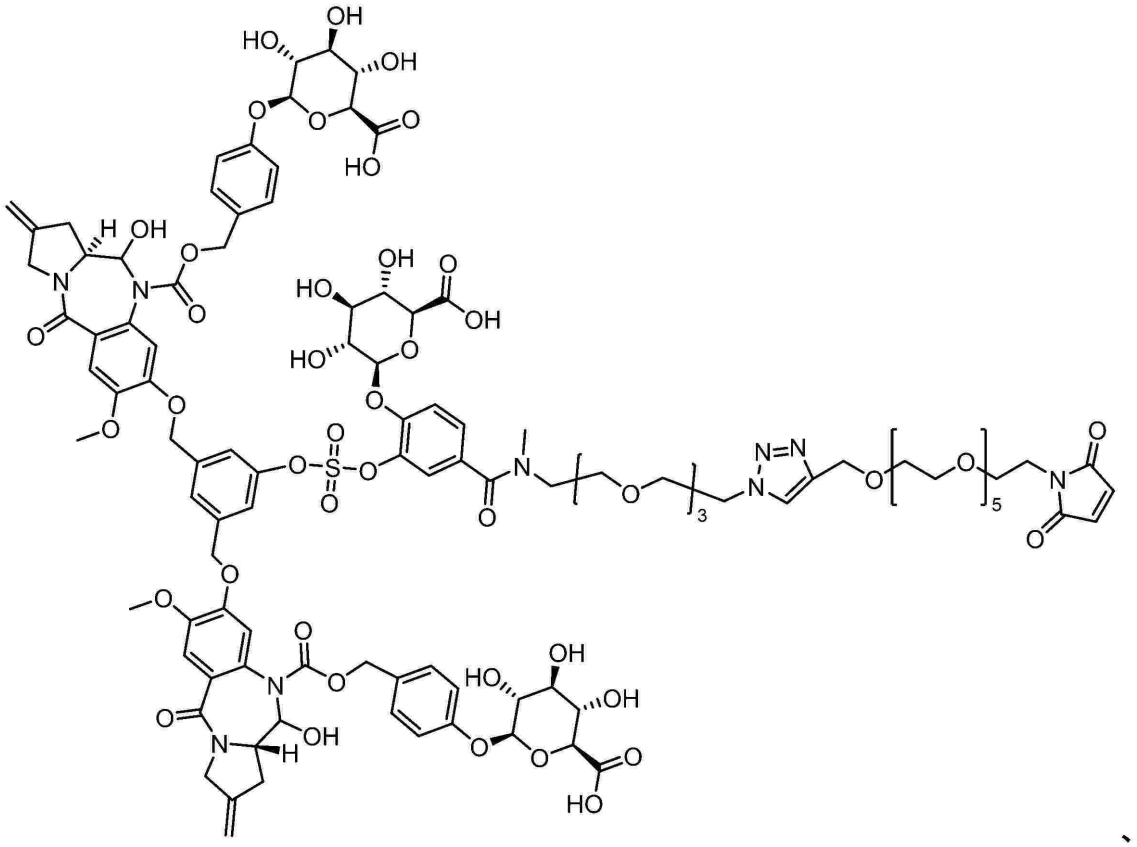


【化１１０－７】

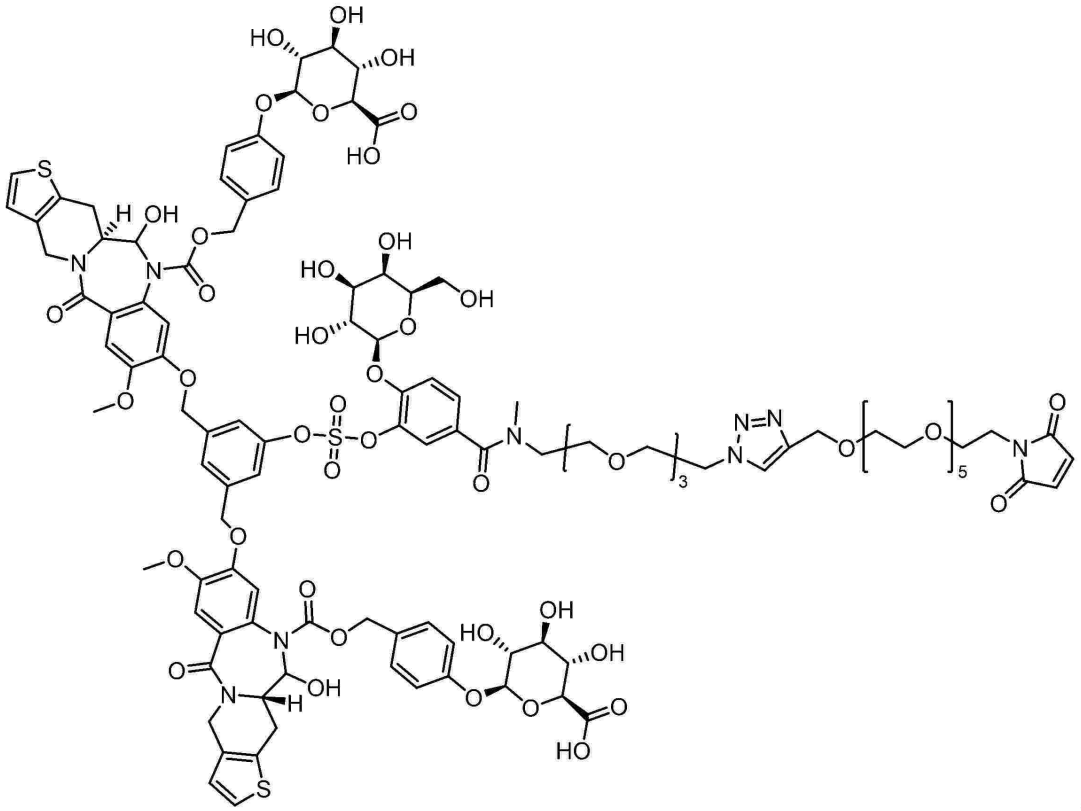




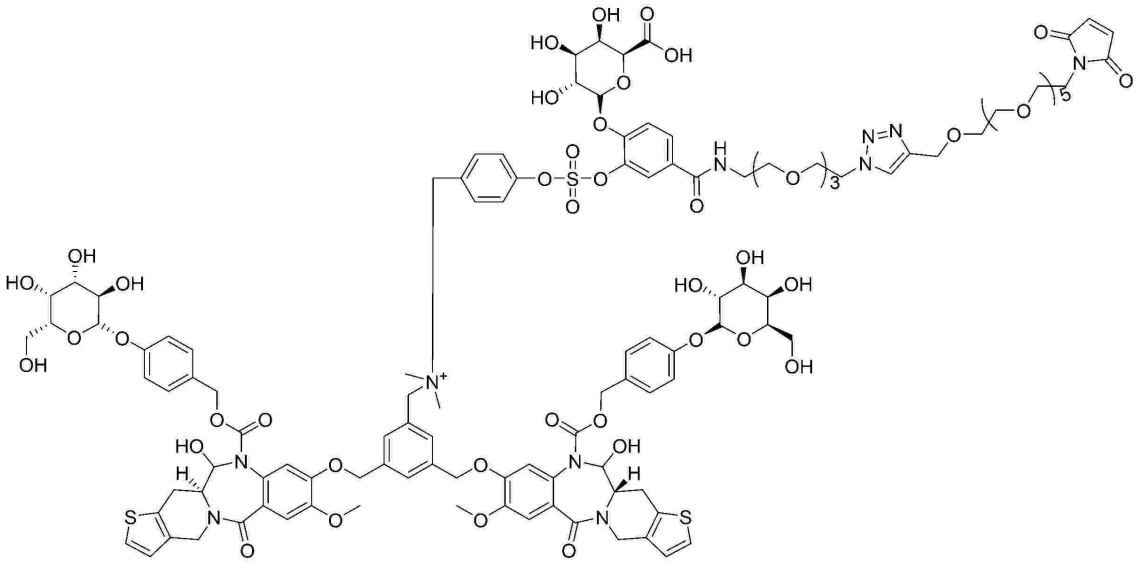
【化１１０－８】



【化１１０－９】



、及び



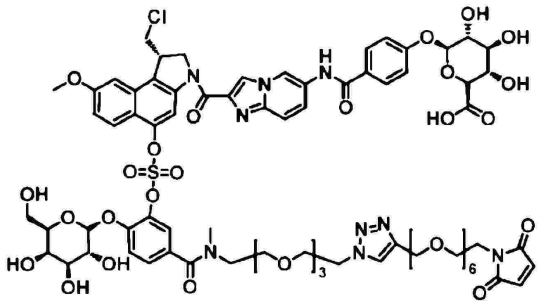
；

または、その薬学的に許容される塩、から選択される。

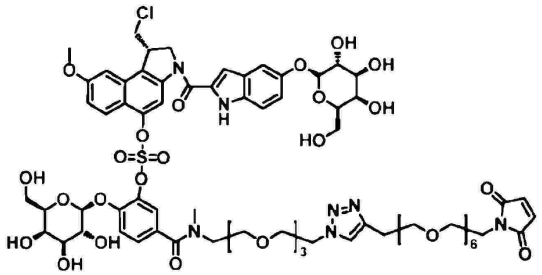
【０１８６】

特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、

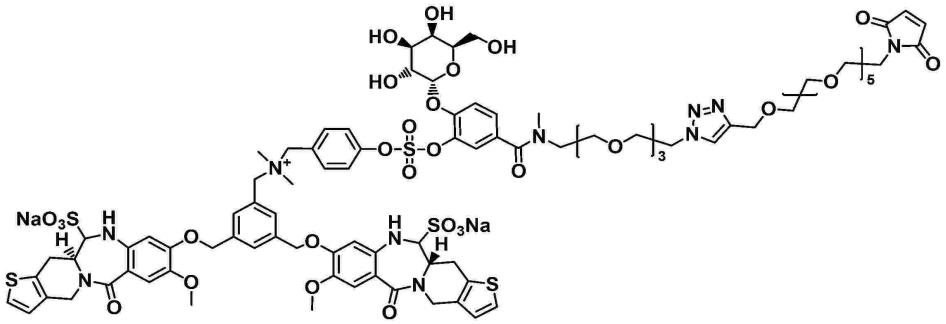
【化１１１－１】



、

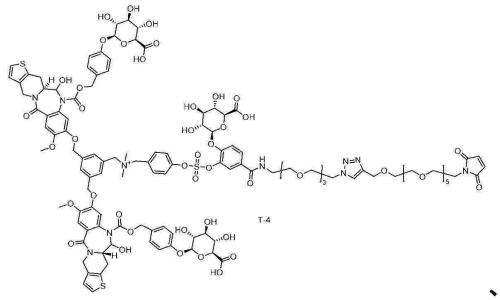


、



T-2

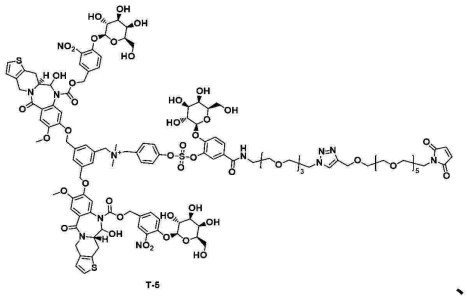
、



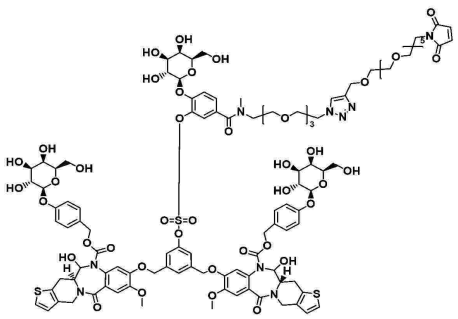
T-4

、

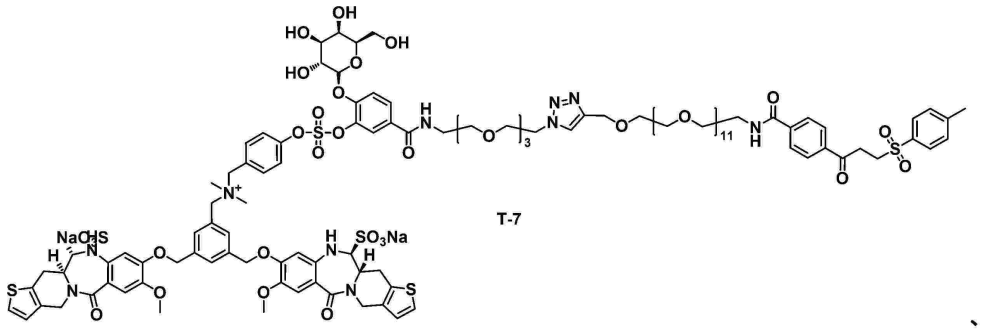
【化１１１－２】



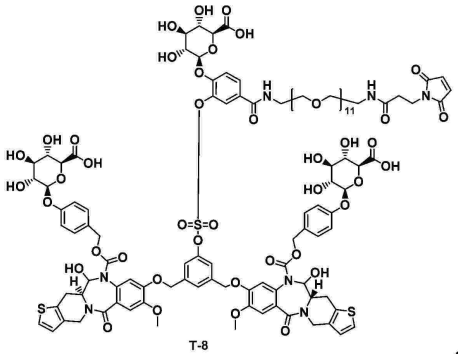
T-5



T-6

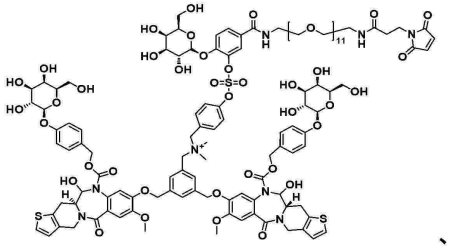


T-7

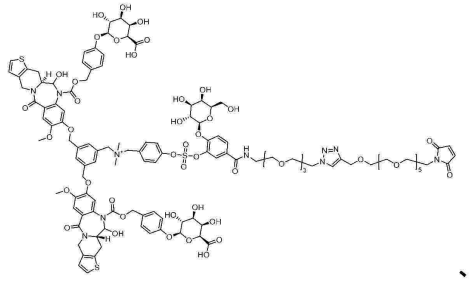


T-8

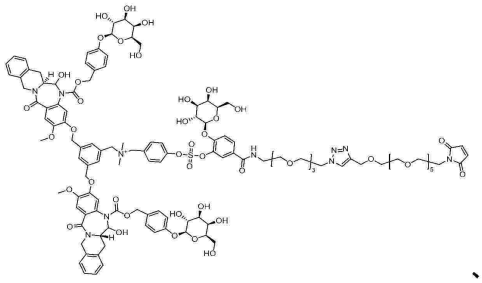
【化１１１－３】



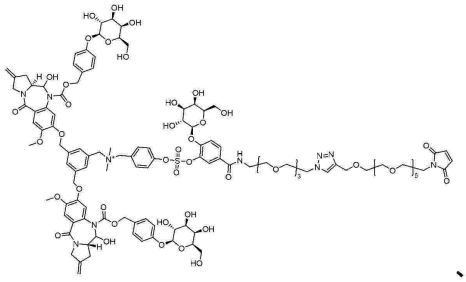
、



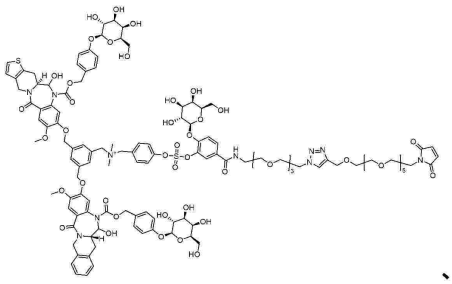
、



、

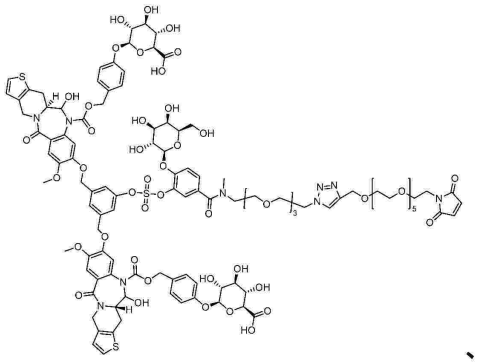


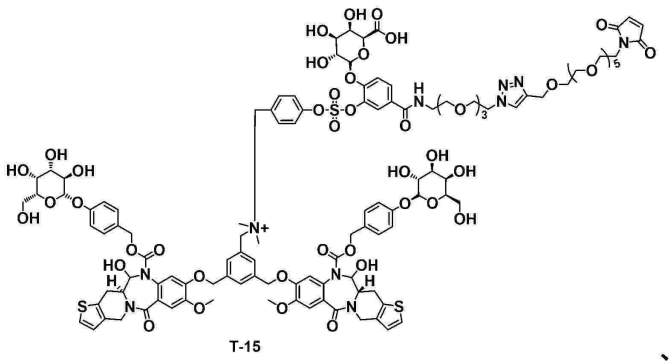
、



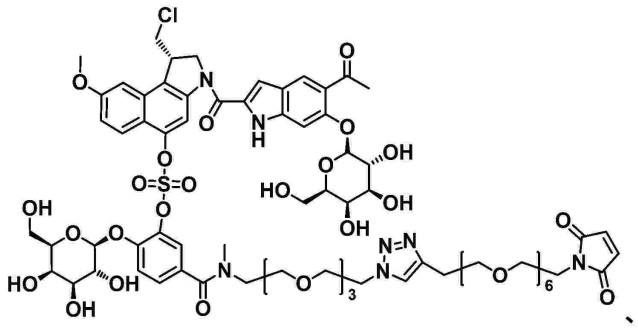
、

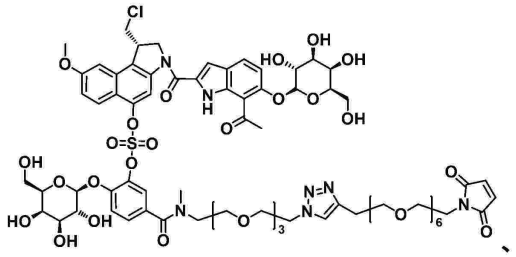
【化１１１－４】



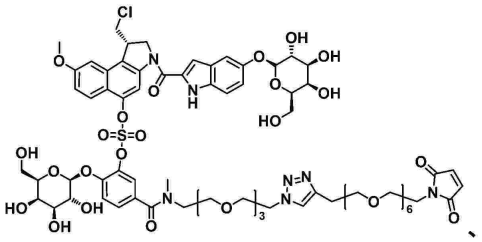


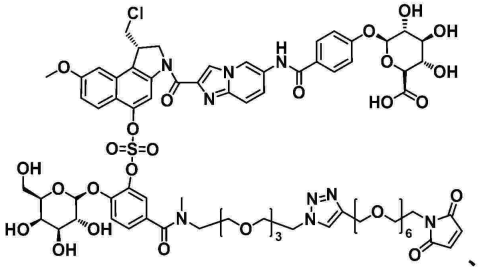
T-15

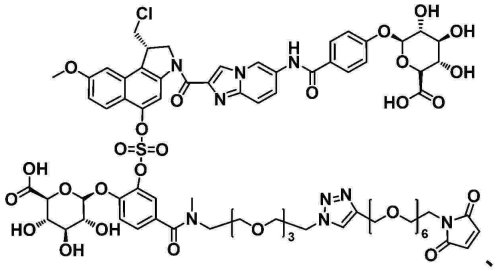


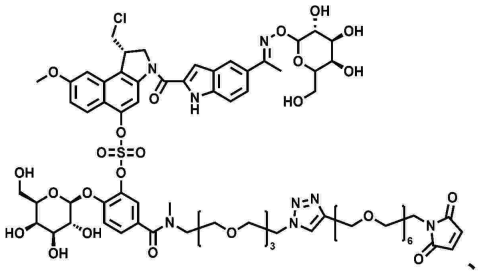


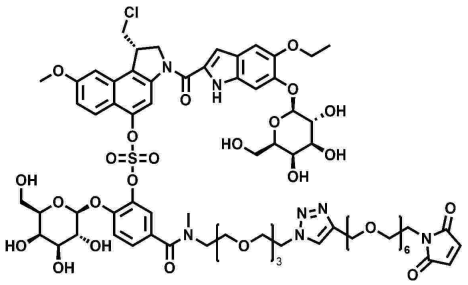
【化１１１－５】


、


、


、


、または



からは選択されない。

【０１８７】

特定の実施形態では、薬物コンジュゲートは、米国特許出願公開第２０２２／００４７７１７号に開示されている化合物ではない。

【０１８８】

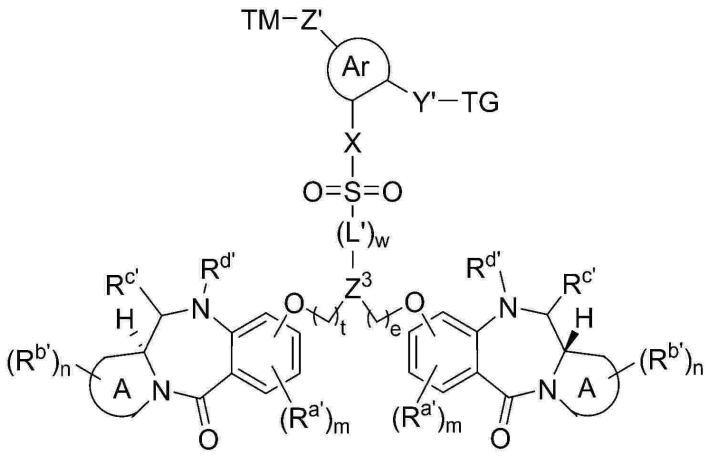
標的薬物コンジュゲート

特定の態様では、本開示の化合物、リンカー基、及び標的化部分を含む薬物コンジュゲートを含む標的薬物コンジュゲートが本明細書に提供される。

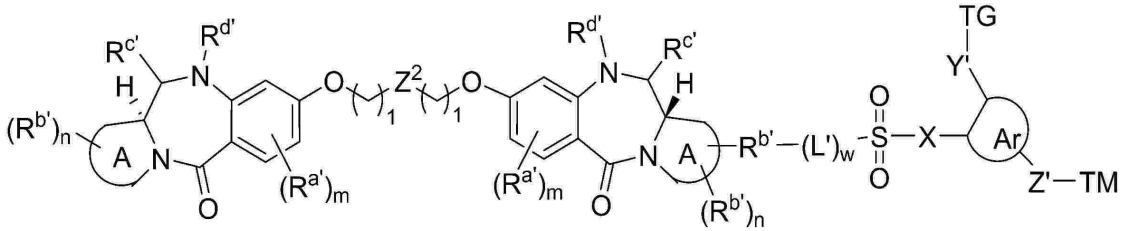
【０１８９】

特定の実施形態では、標的薬物コンジュゲートは、式（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）または（ＸＩＶ）：

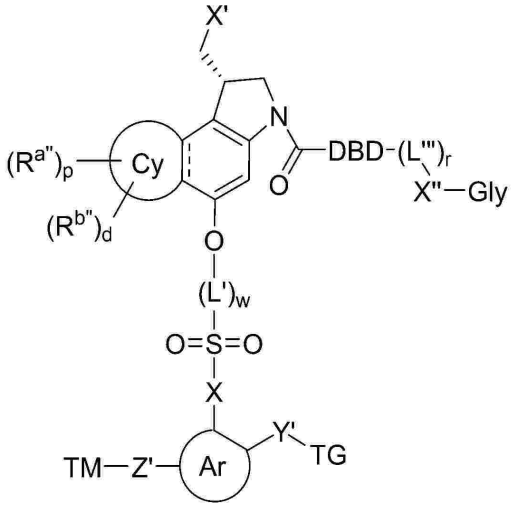
【化１１２】



（ＸＩＩ）；



（ＸＩＩＩ）；または



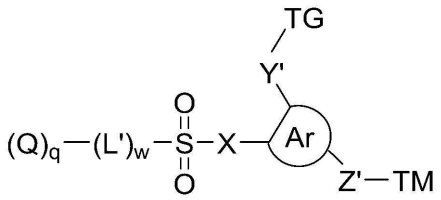
（ＸＩＶ）；

または、その薬学的に許容される塩によって表される化合物であり；
式中、ＴＭは、標的化部分である。

【０１９０】

特定の態様では、本開示の薬物コンジュゲートは、標的化部分をさらに含む。さらなる態様では、本明細書に提供されるのは、本開示の薬物コンジュゲートのいずれか１つとコンジュゲートした標的化部分を含む、式（ＶＩ）の標的薬物コンジュゲート：

【化１１３】



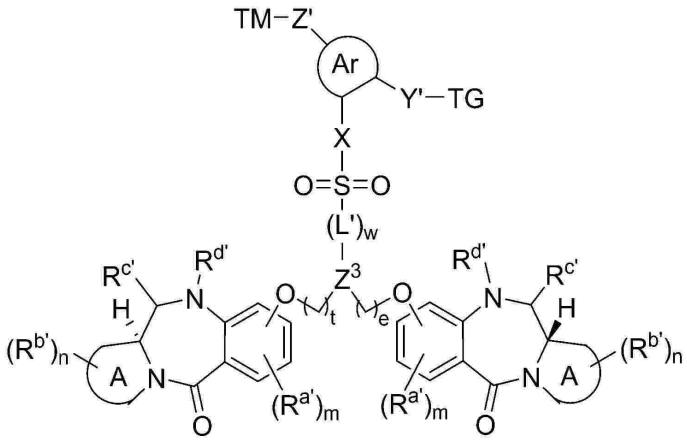
（ＶＩ）；

であって、式中、ＴＭは、標的化部分である。

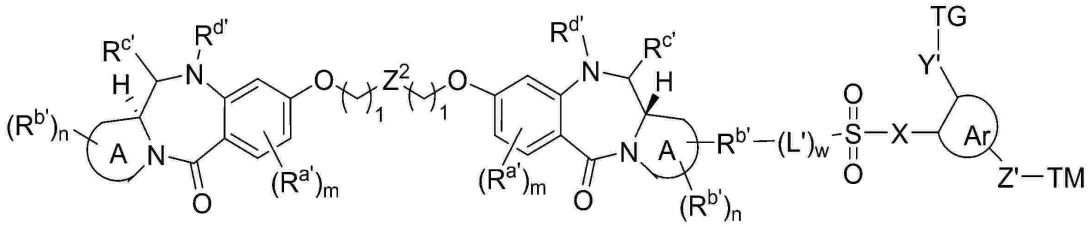
【０１９１】

特定の実施形態では、標的薬物コンジュゲートは、式（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）または（ＸＩＶ）の化合物：

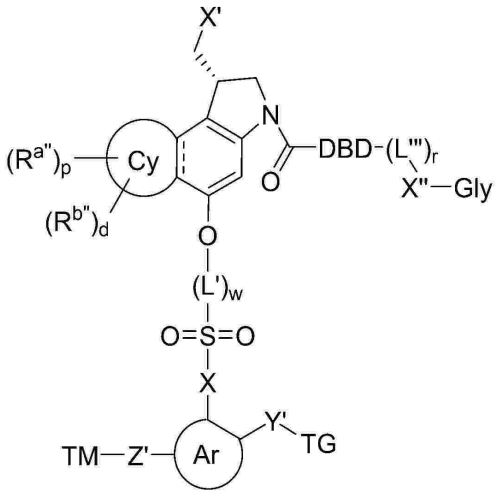
【化１１４】



（ＸＩＩ）；



（ＸＩＩＩ）；または



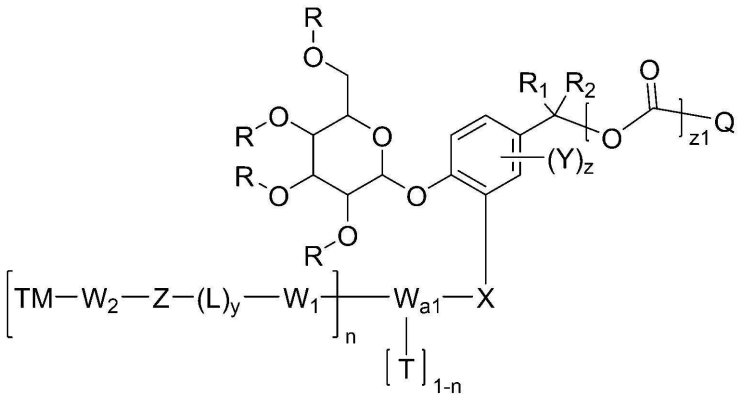
（ＸＩＶ）；

あるいは、その薬学的に許容される塩であり；
式中、ＴＭは、標的化部分である。

【０１９２】

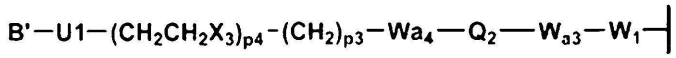
さらなる態様では、本開示の薬物コンジュゲートにコンジュゲートされた標的化部分を含む式（ＶＩｂ）の標的薬物コンジュゲートが本明細書で提供され：

【化１１５】

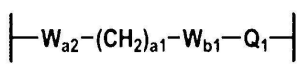


（ＶＩｂ）；

式中：
ＴＭは標的化部分であり；
Ｒは、水素またはヒドロキシ保護基であり；
Ｘは、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－、－Ｏ－、または－Ｓ－であり；
Ｑは、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
Ｔは
【化１１６】

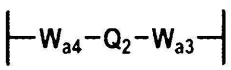


であり；
ｎは、０及び１から選択される整数であり；
Ｙは、水素、ハロＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロであり；ｚは１～３から選択される整数であり、かつｚが２以上の整数の場合、Ｙは同一であっても互いに異なっていてもよく；
ｚ１は、０または１から選択される整数であり；
Ｗ$_1$は
【化１１７】



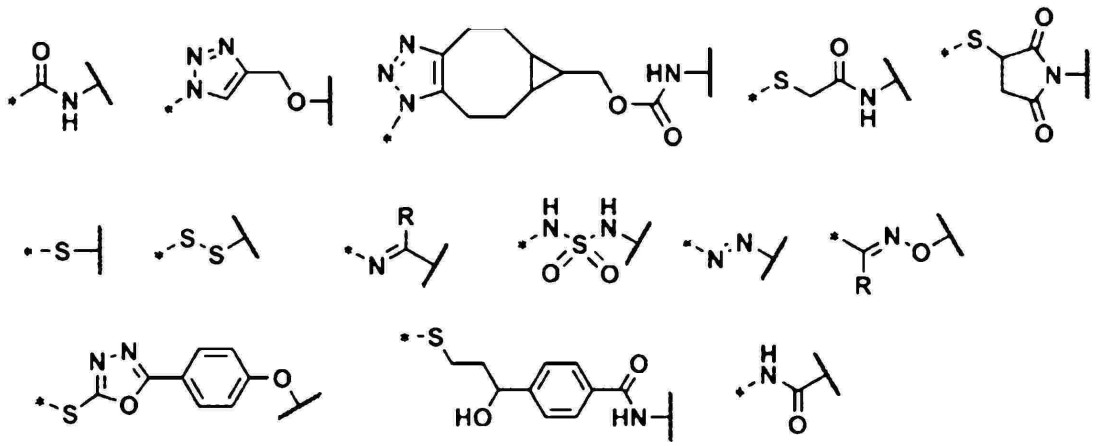
であり；
Ｗ$_2$は

【化１１８】



であり；
W_{a1}及びW_{a2}はそれぞれ独立して－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－CH_2－であり；
W_{a3}及びW_{a4}は、それぞれ独立して、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、またはトリアゾリレンであり；
W_{b1}は、アミド結合またはトリアゾリレンであり；
Ｌは、W_{a2}ａとＺとを接続するリンカーとしてのアミノ酸、ペプチド、またはアミド結合であり；
Ｚは、単結合、－W_{a5}－（CH_2）$_{a2}$－W_{b2}－（CH_2）$_{a3}$－W_{a6}－、または－W_{a7}－（CH_2）$_{a4}$－ＣＲ’Ｒ”－Ｘ’’’－であり；
Ｒ’は、C_1－C_8アルキルまたはＴＭ－W_{a8}－Q_3－W_{c1}－（CH_2）$_{a5}$－であり；
Ｒ”は、ＴＭ－W_{a8}－Q_3－W_{c1}－（CH_2）$_{a5}$－であり；
Q_1及びQ_3は、それぞれ独立して－（CH_2）$_{a6}$－（$X_1CH_2CH_2$）$_{b1}$－（CH_2）$_{a7}$－であり；
X_1及びX_3はそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、またＨ－CH_2－であり；
Ｘ’’’は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－（CH_2）$_{a8}$－W_{a9}－または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{a8}$－W_{a9}－であり；
W_{a5}、W_{a6}、W_{a7}、W_{a8}、及びW_{a9}は、それぞれ独立して－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－CH_2－であり；
W_{b2}は、アミド結合またはトリアゾリレンであり；
W_{c1}は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり；
Q_2は、下記（ｉ）～（ｉｉｉ）のいずれか１つを満たす炭素数１～５０の直鎖状または分岐鎖状の飽和または不飽和のアルキレンであり；
（ｉ）アルキレン中の少なくとも１つの－CH_2－は、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、及び－Ｓ－から選択される１つ以上のヘテロ原子で置換され、
（ｉｉ）アルキレン中に少なくとも１つのアリーレンまたは、ヘテロアリーレンが含まれ、
（ｉｉｉ）アルキレンは、C_1－C_{20}アルキル、C_6－C_{20}アリールC_1－C_8アルキル、－（CH_2）$_{s1}$ＣＯＯＲ$_3$、－（CH_2）$_{s1}$ＣＯＲ$_3$、－（CH_2）$_{s2}$ＣＯＮＲ$_4$Ｒ$_5$、及び－（CH_2）$_{s2}$ＮＲ$_4$Ｒ$_5$からなる群から選択される１つ以上でさらに置換されており；
上記（ｉｉ）のアリーレンまたは、ヘテロアリーレンは、さらにニトロで置換されていてもよく；
R_3、R_4、及びR_5はそれぞれ独立して水素またはC_1－C_{15}アルキルであり；
X_2は－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、または－CH_2－であり；
U_1は、以下の構造から選択される結合基によって、アスタリスク（＊）の位置でＢ’に結合しており：

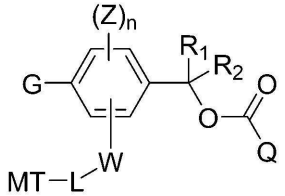
【化１１９】



Ｒは、Ｃ１－Ｃ１０アルキル、Ｃ６－Ｃ２０アリールまたはＣ２－Ｃ２０ヘテロアリールであり；
ＴＭ及びＢ’は、それぞれ独立して、特定の臓器、組織または細胞を選択的に薬物で標的とする性質、すなわち受容体に結合する性質を有するリガンドまたはタンパク質であり；
ａ１、ａ２、ａ３、ａ４、ａ５、ａ６、ａ８、ｂ１、ｐ１、ｐ２、ｐ３、及びｐ４は、それぞれ独立して、１～１０から選択される整数であり、
ａ７、ｙ、ｓ１、ｓ２、及びｓ４は、それぞれ独立して、０～１０から選択される整数であり；かつ
Ｒ１及びＲ２は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１－Ｃ８アルキルまたはＣ３－Ｃ８シクロアルキルである。

なおさらなる態様では、本開示の薬物コンジュゲートにコンジュゲートされた標的化部分を含む式（ＶＩｃ）の標的薬物コンジュゲートが本明細書で提供され：

【化１２０】



（ＶＩｃ）；

式中：
ＴＭは標的化部分であり；
Ｇはグルクロン酸部分またはその誘導体であり；
Ｑは、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；
Ｗは電子吸引基であり；
Ｚは水素、Ｃ１－Ｃ８アルキル、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり；
ｎは１～３から選択される整数であり、ｎが２以上の整数の場合、各Ｚ（複数可）は同一であるかまたは互いに異なっており；
ＬはＴＭとＷを接続するリンカーであり；かつ

Ｒ１及びＲ２は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１－Ｃ８アルキルまたはＣ３－Ｃ８シクロアルキルである。

【０１９３】

特定の態様では、本開示の薬物コンジュゲートにコンジュゲートされた標的化部分を含む式（ＶＩｄ）の標的薬物コンジュゲートが本明細書で提供され：

ＴＭ－Ｌ１－（Ａａ－Ｗｗ－Ｙｙ－Ｑ１－４）ｐ

（ＶＩｄ）；

式中、ＴＭは標的化部分であり；

Ｌ１はリガンド部分であり；

Ｑは、糖、硫酸塩、またはスルホン酸塩で置換される活性剤であり；

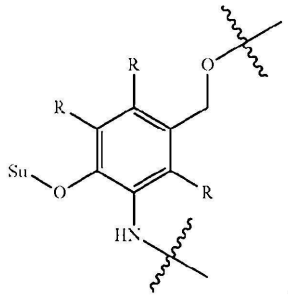
－Ａａ－Ｗｗ－Ｙｙ－はリンカー部分であり；

Ａは任意選択のストレッチャー部分であり；

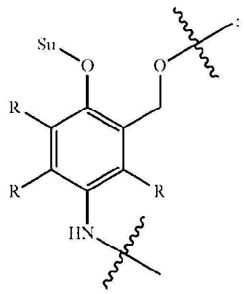
ａは、０～３から選択される整数であり；

各Ｗは独立して、以下の式のうちの１つを有するグルクロニド単位であり：

【化１２１】



、または



；

Ｓｕは糖部分であり；

各Ｒは独立して水素、ハロゲン、－ＣＮ、または－ＮＯ２であり；

ｗは、１～２から選択される整数であり；

Ｙは、任意選択の自己犠牲的なスペーサー部分であり；

ｙは、０～２から選択される整数であり；かつ

ｐは、１～２０から選択される整数である。

【０１９４】

活性薬剤の放出

上述のように、特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、トリガー基を活性化する化学反応に続く分子内環化反応を通じて、１つ以上の活性薬剤を解離し得る。特定の実施形態では、化学反応は物理化学反応及び／または生化学反応である。

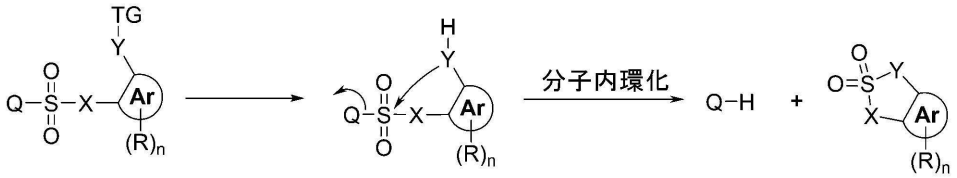
【０１９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、Ｘ（例えば、Ｏ）に隣接するＡｒ上の原子に導入された求核性官能基（ＹまたはＹ’）を含む。一般に、求核性官能基は、以下でさらに詳しく説明するように、トリガー基（ＴＧ）によってマスクされる。活性化されると、トリガー基は、求核官能基を放出し、分子内環化で近くのＳＯ２部分と反応して、最終的に式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の１つ以上の化合物を放出する。いくつかのそのような実施形態では、１つ以上の活性薬剤は、化学反応、物理化学反応及び／または生化学反応後の分子内環化反応を通じて放出されるか（例えば、反応スキーム１を参照）、または活性薬剤は、分子内環化反応後の１，６－脱離または１，４－脱離を介して放出される（例えば、反応スキーム２を参照）。

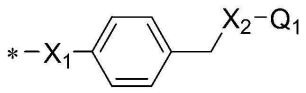
【０１９６】

例として、Ｙが－Ｙ’－ＴＧであり、かつＱが直接SO_2基にコンジュゲートしている活性剤である場合、この活性薬剤は、反応スキーム１に示す機構によって放出され得る：
【化１２２】

反応スキーム１

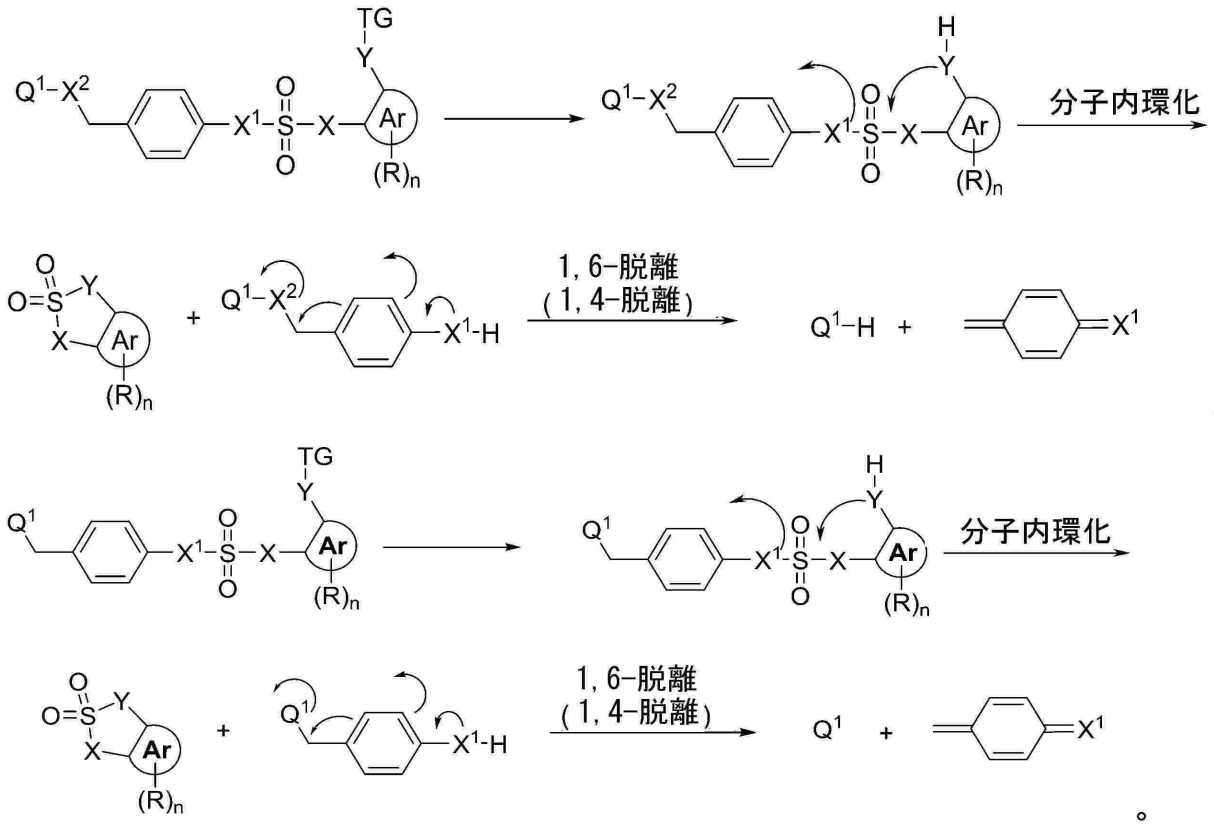


Ｑが
【化１２３】



の場合、Q^1は、反応スキーム２に示す機構によって放出され得る：
【化１２４】

反応スキーム２



。

【０１９７】
いくつかの実施形態では、Q^1は、放出された場合、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＨ、－ＮＨ－、－ＳＨ、－ＣＯＨ及び－ＣＯＯＨから選択される少なくとも１つの官能基を含む活性薬剤である。これらの実施形態によれば、本明細書にさらに記載するように、Q^1は、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＨ、－ＮＨ－、－ＳＨ、－ＣＯＨ及び－ＣＯＯＨにより、例えば、エステル、アミド、チオエステル、カルバメート、尿素、オキシム、ヒドラゾン等から選択される官能基を介して本明細書に記載の通りに化合物にコンジュゲートされる。いくつかのかかる実施形態では、Q^2が、Q^1の代わりに使用され、Q^2は、アミン基を含む薬物である。他の実施形態では、Q^2は、アンモニウム単位と結合できる活性剤である。さらに他の実施形態では、Q^2は、Q^2放出時にアミン基を有する元の形態で解離され得、ここで活性剤は、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせであり得る。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示する化合物及びコンジュゲートは、化学的及び物理化学的に安定である。いくつかのかかる実施形態では、本明細書に開示する化合物及びコンジュゲートは、この活性薬剤の血中での解離がほとんどない状態で、所望の標的細胞に到達し、それによりこの薬物を選択的に放出する。
【０１９９】
トリガー基（ＴＧ）
いくつかの実施形態では、本開示のコンジュゲートは、トリガー基（ＴＧ）を含む。ＴＧとは、生物学的反応などの化学反応によって切断可能な基、好ましくは選択的に切断可能な基である。一般に、トリガー基は、Ｙ’基の求核性をマスクする働きをし、それによって本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートに安定性を与える（例えば、コンジュゲートが標的位置に到達する前、または所定のトリガー条件を経験する前に、自己犠牲または分子内環化を防止することによって）。活性化時、該トリガー基は、求核Ｙ基を放出し、上記の通り、自己犠牲または分子内環化を起こす。
【０２００】
いくつかの実施形態では、このＴＧは、ＴＥＶ、トリプシン、トロンビン、カテプシンＢ、カテプシンＤ、カテプシンＫ、カスパーゼ１、マトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）等によって認識される配列（例えば、ペプチド配列）または部分を含み、これらは、酵素（例えば、オキシドレダクターゼ、トランスフェラーゼ、ヒドロラーゼ、リアーゼ、イソメラーゼ、リガーゼ等）によって加水分解されてもよいし、及び／または、硫酸塩、ホスホジエステル、リン脂質、エステル、β－ガラクトース、β－グルコース、フコース、オリゴ糖等から選択される部分を含んでもよい。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、このＴＧは、求核試薬条件下で開裂され得る反応性化学部分または官能基（例えば、シリルエーテル、２－Ｎ－アシルニトロベンゼンスルホンアミド、不飽和ビニルスルフィド、活性化後のスルホンアミド、マロンジアルデヒド－インドール誘導体、レブリノイルエステル、ヒドラゾン、またはアシルヒドラゾン）を含む。
【０２０２】
いくつかの実施形態では、ＴＧは、塩基性試薬条件下で切断され得る反応性化学部分または官能基（例えば、２－シアノエチルエステル、エチレングリコリルジコハク酸塩、２－スルホニルエチルエステル、アルキルチオエステル、またはチオフェニルエステル）を含んでもよい。
【０２０３】
いくつかの実施形態では、ＴＧは、光照射によって切断され得る反応性化学部分または官能基（例えば、２－ニトロベンジル誘導体、フェナシルエステル、８－キノリニルベンゼンスルホネート、クマリン、ホスホトリエステル、ビス－アリールヒドラゾン、またはビマンビ－チオプロピオン酸誘導体）を含んでもよい。
【０２０４】

いくつかの実施形態では、ＴＧは、還元剤条件によって切断され得る反応性化学部分または官能基（例えば、ヒドロキシルアミン、ジスルフィド、レブリン酸、ニトロ、または４－ニトロベンジル誘導体）を含んでもよい。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、ＴＧは、酸性条件を使用して切断され得る反応性化学部分または官能基（例えば、糖類、ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート類似体、ジアルキルまたはジアリールジアルコキシシラン、オルトエステル、アセタール、アコニチル、ヒドラゾン、β－チオプロピオネート、ホスホルアミデート、イミン、トリチル、ビニルエーテル、ポリケタール、及び２－（ジフェニルホスフィノ）安息香酸アルキル誘導体、アルキルエステル、８－ヒドロキシキノリンエステル、及びピコリン酸エステル）を含んでもよい。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、ＴＧは、酸化条件下で切断され得る反応性化学部分または官能基（例えば、ボロン酸塩、ビシナルジオール、パラメトキシベンジル誘導体、またはセレン化合物）を含み得る。

【０２０７】

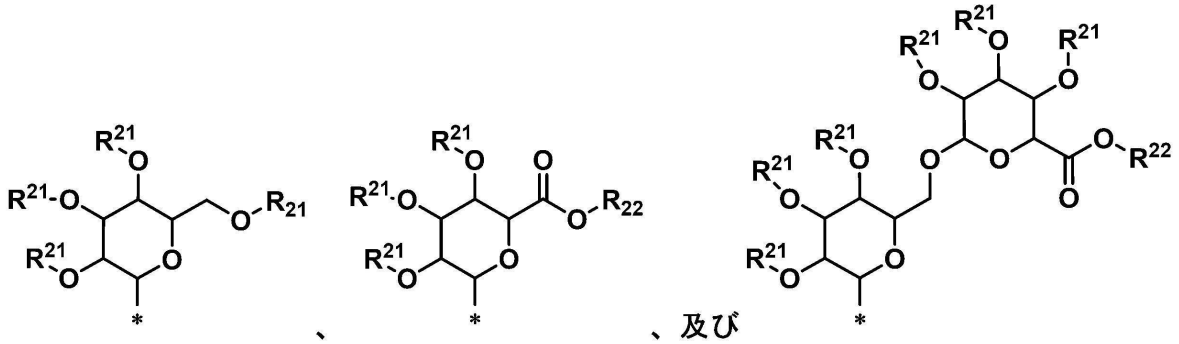
特定の好ましい実施形態では、ＴＧは、酸性条件または酵素条件下で開裂され得る糖類を含む。特定の好ましい実施形態では、このトリガー基は、還元条件下で開裂され得る－NO_2である。特定の好ましい実施形態では、このトリガー基は、還元条件下で開裂され得る－ボロン酸塩である。特定の好ましい実施形態では、このトリガー基は、酸性、塩基性または酵素的な条件下で開裂され得るエステルである。特定の好ましい実施形態では、このトリガー基は、求核性条件下でまたは酸性条件下で開裂され得るヒドラゾンである。特定の好ましい実施形態では、このトリガー基は、還元条件下で開裂され得るヒドロキシルアミンである。

【０２０８】

糖トリガー基

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、糖トリガー基、例えば以下から選択されるトリガー基：

【化１２５】



を含み、

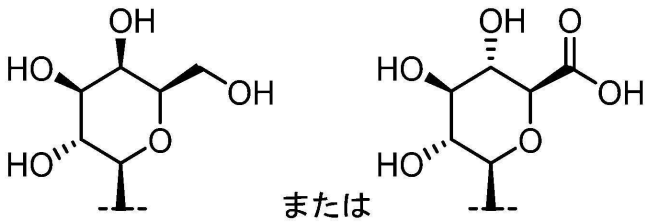
式中、各R^{21}は独立して水素であるか、または$O-R^{21}$はヒドロキシ保護基（例えば、アセチル）となるように選択され；そして、R^{22}は、水素または低級アルキル（例えば、C_1-C_6－アルキル）である。特定の実施形態では、ヒドロキシ保護基は、限定するものではないが：メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、２－メトキシエトキシメチルエーテル、ビス（２－クロロエトキシ）メチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロチオピラニルエーテル、４－メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、１－エトキシエチルエーテル、１－メチル－１－メトキシエチ

ルエーテル、２－（フェニルセレニル）エチルエーテル、ｔ－ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、ｏ－ニトロベンジルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、α－ナフチルジフェニルメチルエーテル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチルエーテル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリルエーテル、トリメチルシリルエーテル、イソプロピルジメチルシリルエーテル、ｔ－ブチルジメチルシリルエーテル、ｔ－ブチルジフェニルシリルエーテル、トリベンジルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、イソ酪酸エステル、ピバロン酸エステル、アダマント酸エステル、安息香酸エステル、２，４，６－トリメチル安息香酸エステル、炭酸メチル、炭酸２，２，２－トリクロロエチル、炭酸アリル、炭酸ｐ－ニトロフェニル、炭酸ベンジル、炭酸ｐ－ニトロベンジル、Ｓ－ベンジルチオ炭酸、Ｎ－フェニルカルバミン酸エステル、硝酸エステル、２，４－ジニトロフェニルスルホン酸エステル等を含めて（ただし、それらに限定されず）有機合成に使用され得る。

【０２０９】

特定の実施形態では、ＴＧは単糖類である。さらなる実施形態では、ＴＧは、グルコース、グルクロン酸、フコース、及びガラクトースから選択される単糖類である。なおさらなる実施形態では、ＴＧは、

【化１２６】



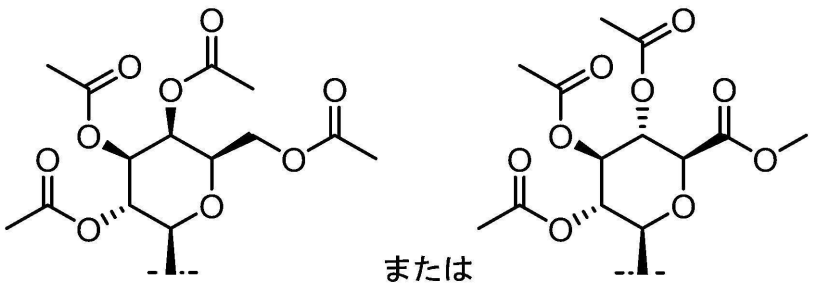
であり、

任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている。

【０２１０】

なおさらなる実施形態では、ＴＧは、

【化１２７】

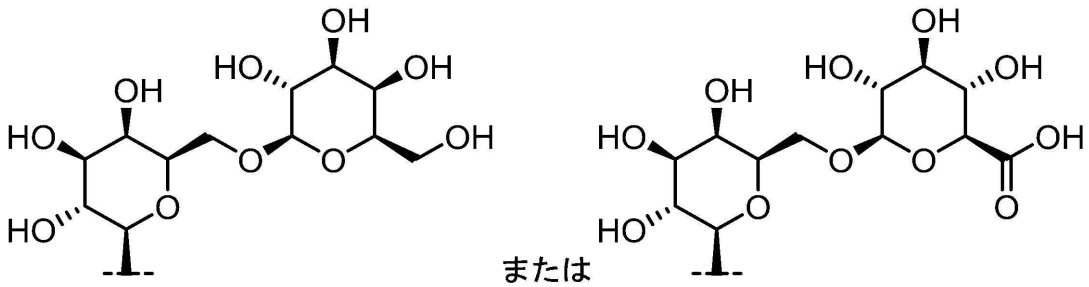


である。

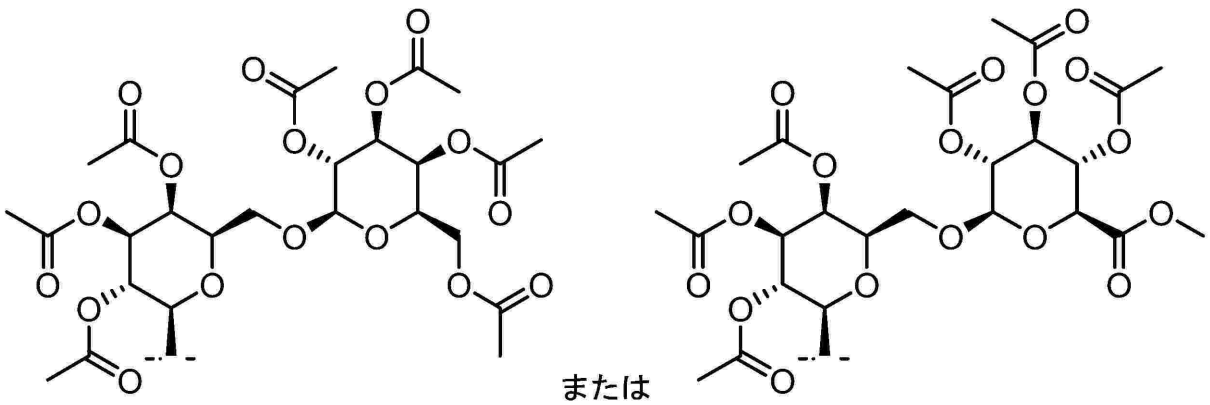
【０２１１】

特定の実施形態では、ＴＧは二糖類である。さらなる実施形態では、ＴＧは、グルコース、グルクロン酸、フコース、ガラクトース、またはそれらの組み合わせを含む二糖類である。なおさらなる実施形態では、ＴＧは、

【化１２８】



であり、
任意選択で、１つ以上の－ＯＨ基が保護基によってマスクされている。
【０２１２】
なおさらなる実施形態では、ＴＧは、
【化１２９】



である。
【０２１３】
特定の実施形態では、Ｙ’またはＬ’は、アノマー位置でＴＧに結合している。
【０２１４】
トリガー基としての保護基
いくつかの実施形態では、ＴＧとは、化学反応、物理化学反応、及び／または生物学的反応によって切断され得る基である。特定の実施形態では、ＴＧは保護基である。いくつかのそのような実施形態では、保護基は、アミン基保護基、アルコール保護基、またはチオール保護基である。
【０２１５】
アミン保護基
特定の実施形態では、アミン保護基は、有機合成において使用され得る一般的な保護基であり、これには限定するものではないが：ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－カルバミン酸ニトロフェニル）メチル、カルバミン酸アルキル、カルバミン酸９－フルオレニルメチル、カルバミン酸２，２，２－トリクロロエチル、カルバミン酸２－トリメチルシリルエチル（Ｔｅｏｃ）、カルバミン酸ｔ－ブチル（Ｂｏｃ）、カルバミン酸ビニル（

Ｖｏｃ）、カルバミン酸アリル（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバメート、ベンジルカルバメート、ｐ－メトキシベンジルカルバメート、ｐ－ニトロベンジルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、ベンズアミド、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、ｐ－トルエンスルホンアミド、メタンスルホンアミド　等が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１６】

アルコール保護基

特定の実施形態では、アルコール保護基は、有機合成に使用できる一般的な保護基であり、これには、限定するものではないが：メチルエーテル、メトキシメチルエーテル（ＭＯＭエーテル）、ベンジルオキシメチルエーテル（ＢＯＭエーテル）、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルエーテル（ＳＥＭエーテル）、フェニルチオメチルエーテル（ＰＴＭエーテル）、２，２－ジクロロ－１，１－ジフルオロエチルエーテル、ｐ－ブロモフェナシルエーテル、クロロプロピルメチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキシルエーテル、４－メトキシベンジル、２，６－ジクロロベンジルエーテル、４－（ジメチルアミノカルボニル）ベンジルエーテル、９－アントリルメチルエーテル、４－ピコリルエーテル、メチルチオメチルエーテル（ＭＴＭエーテル）、２－メトキシエトキシメチルエーテル（ＭＥＭエーテル）、ビス（２－クロロエトキシ）メチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル（ＴＨｐエーテル）、テトラヒドロチオピラニルエーテル、４－メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、１－エトキシエチルエーテル、１－メチル－１－メトキシエチルエーテル、２－（フェニルセレニル）エチルエーテル）、ｔ－ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、ｏ－ニトロベンジルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、α－ナフチルジフェニルメチルエーテル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチルエーテル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリルエーテル、トリメチルシリルエーテル（ＴＭＳエーテル）、イソプロピルジメチルシリルエーテル、ｔ－ブチルジメチルシリルエーテル（ＴＢＤＭＳエーテル）、ｔ－ブチルジフェニルシリルエーテル、トリベンジルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、イソ酪酸エステル、ピバロ酸エステル、アダマント酸エステル、安息香酸エステル、２，４，６－トリメチル安息香酸（メシト酸）エステル、メチルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート、アリルカーボネート、ｐ－ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、ｐ－ニトロベンジルカーボネート、Ｓ－ベンジルチオカーボネート、Ｎ－フェニルカルバメート、硝酸エステル、２，４－ジニトロフェニルスルフェネートエステル、ジメチルホスフィニルエステル（ＤＭＰエステル）、ジメチルチオホスフィニルエステル（ＭＰＴエステル）、アリールメタンスルホネート、アリールトルエンスルホネートなどが挙げられるが、これらに限定されない。

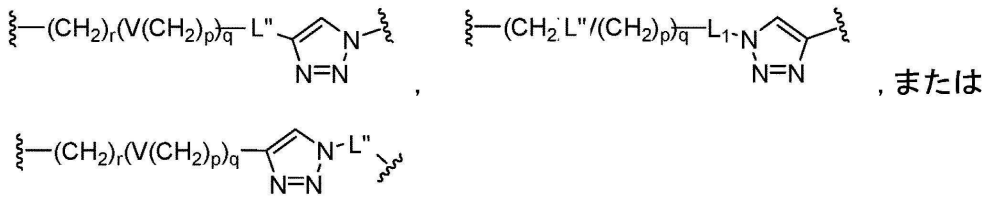
【０２１７】

チオール保護基

特定の実施形態では、チオール保護基は、有機合成において使用され得、限定するものではないが：Ｓ－ベンジルチオエーテル、Ｓ－ｐ－メトキシベンジルチオエーテル、Ｓ－ｏ－またはｐ－ヒドロキシルまたはアセトキシベンジルチオエーテル、Ｓ－ｐ－ニトロベンジルチオエーテル、Ｓ－４－ピコリルチオエーテル、Ｓ－２－ピコリルＮ－オキシドチオエーテル、Ｓ－９－アントリルメチルチオエーテル、Ｓ－９－フルオレニルメチルチオエーテル、Ｓ－メトキシメチルモノチオアセタール、Ａ－アセチル誘導体、Ｓ－ベンゾイル誘導体、Ｓ－（Ｎ－エチルカルバメート）、Ｓ－（Ｎ－メトキシメチルカルバメート）等が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１８】
薬物コンジュゲートから標的部分への結合基（連結基）
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、共有結合を介して各ＴＭとＡｒを接続する連結基を含む。典型的な結合基は、例えばＣ$_{１０}$－Ｃ$_{１００}$の直鎖または分岐鎖、飽和または不飽和アルキレンなどの、安定した非加水分解性部分である。特定の実施形態では、連結単位は、以下の基準の４つのうちの少なくとも２つ、より好ましくは少なくとも３つを満たす：
（ｉ）アルキレン部分の少なくとも１つの－ＣＨ$_{2}$－が、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、－Ｓ－、及び－Ｐ－から選択される１つ以上のヘテロ原子で置き換えられること；
（ｉｉ）アルキレン部分に少なくとも１つのヘテロアリーレンが含まれること；
（ｉｉｉ）少なくとも１つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合がアルキレン部分に含まれること；ならびに
（ｉｖ）アルキレンが、Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{２０}$アルキル、Ｃ$_{６}$－Ｃ$_{２０}$アリールＣ$_{１}$－Ｃ$_{８}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｓ}$ＣＯＯＨ、及び－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ}$ＮＨ$_{2}$からなる群から選択される１つ以上の置換基でさらに置換されてもよく、式中ｓは、０～１０の値を有する整数であり、ｐは、１～約１０の値を有する整数である。
【０２１９】
特定の実施形態では、連結単位は、以下のうちの少なくとも２つ、より好ましくは少なくとも３つを含む：
（ｉ）－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、－Ｓ－及び－Ｐ－から選択される少なくとも１つのヘテロ原子；
（ｉｉ）少なくとも１つのヘテロアリーレン；
（ｉｉｉ）少なくとも１つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合；ならびに
（ｉｖ）アルキレンが、Ｃ$_{１}$－Ｃ$_{２０}$アルキル、Ｃ$_{６}$－Ｃ$_{２０}$アリールＣ$_{１}$－Ｃ$_{８}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｓ}$ＣＯＯＨ、及び－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ}$ＮＨ$_{2}$からなる群から選択される１つ以上の置換基でさらに置換されてもよく、式中ｓは、０～１０の値を有する整数であり、ｐは、１～約１０の値を有する整数である。
【０２２０】
他の実施形態では、各ＴＭとＡｒを接続する連結基は、クリック化学反応によって生成される官能基を含む。
【０２２１】
代替の実施形態では、連結単位は、クリック化学反応に関与し得る反応性官能基を含む。
【０２２２】
クリック化学反応は、温和な条件下で実行可能な反応であり、生体分子には通常見られない官能基（アジド基、アセチレン基など）に対して極めて選択的である。したがって、この反応は、複雑なトリガー基、標的化部分などの存在下で実行され得る。さらに、クリック化学は高い反応特異性を有する。例えば、アジド基とアセチレン基との間のクリック化学反応は、分子内に存在する他の官能基の影響を受けることなく選択的に進行する。例えば、アジド－アセチレンクリック化学により、トリアゾール部分を高収率で得ることができる場合がある。
【０２２３】
したがって、いくつかの実施形態では、各ＴＭとＡｒを接続する連結基は、

【化１３０】

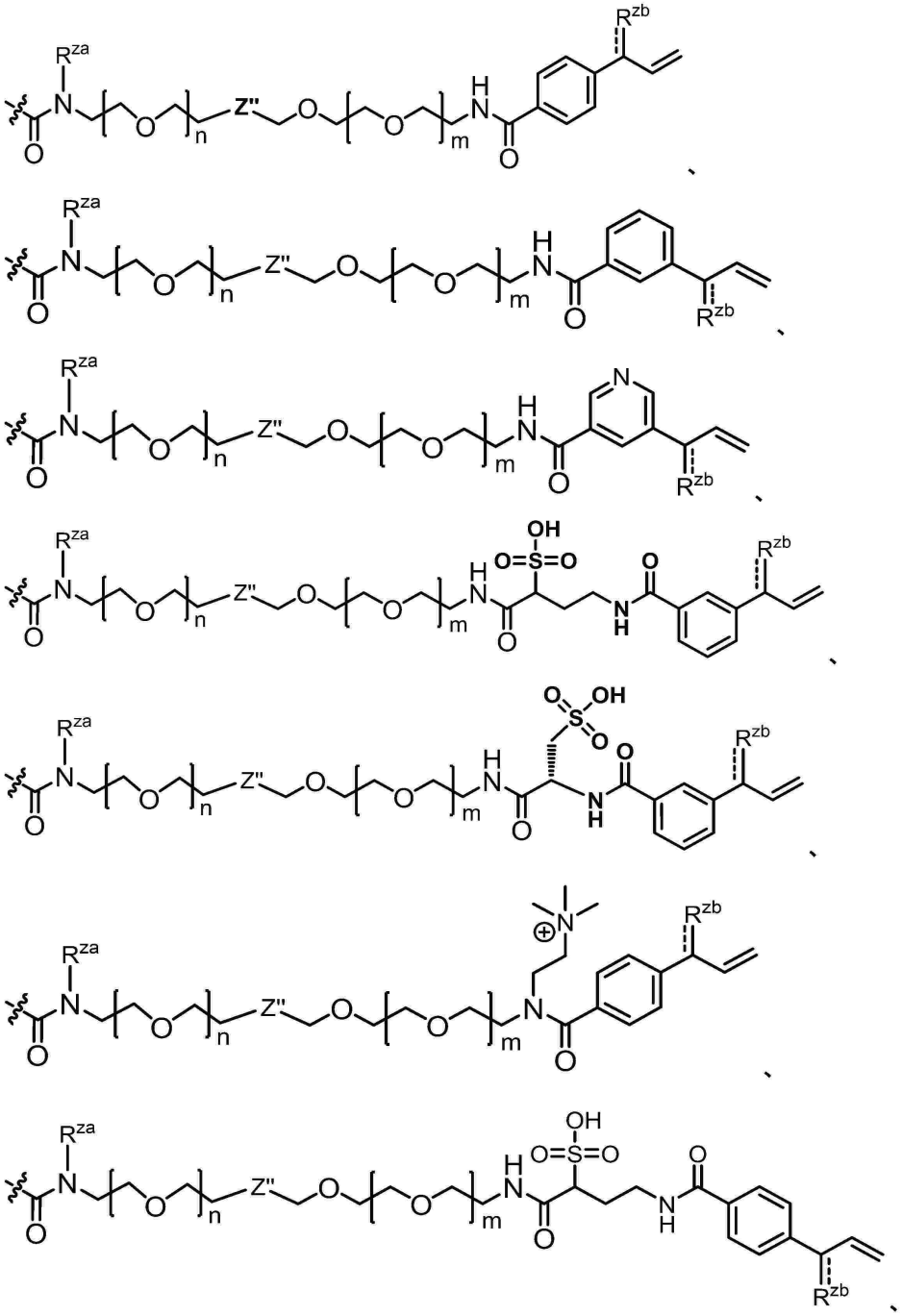


を含み、Ｖは、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{21}－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{22}－、－ＮＲ^{23}Ｃ（Ｏ）－、－ＮＲ^{24}ＳＯ$_2$－、または－ＳＯ$_2$ＮＲ^{25}－であり、Ｒ^{21}～Ｒ^{25}は、各々独立して、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$）アリール、または（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル（Ｃ$_3$－Ｃ$_{20}$）ヘテロアリールであってもよく、ｒは、１～約１０の値を有する整数であってもよく、ｐは０～約１０の値を有する整数であってもよく、ｑは１～約１０の値を有する整数であってもよく、Ｌ”は単結合であってもよい。

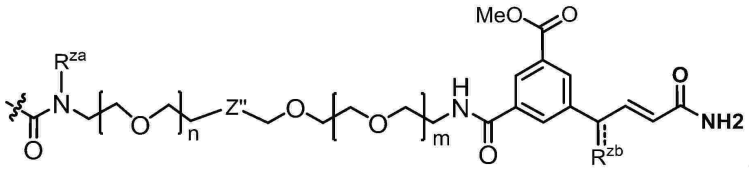
【０２２４】

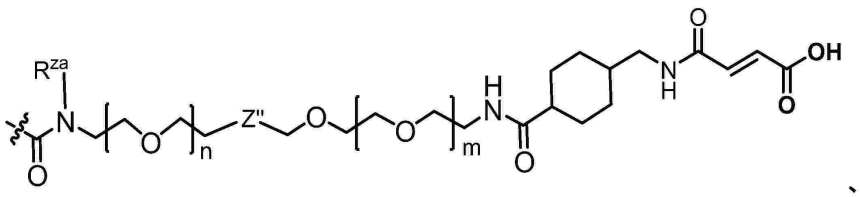
様々な結合基が、現在開示されている薬物コンジュゲートとの使用に適している。標的化部分が存在しない場合（すなわち、薬物コンジュゲートが標的化薬物コンジュゲートではない場合）、連結基は標的化部分と反応し得る末端反応性官能基を含む。いくつかの実施形態では、Ｚ’は、以下

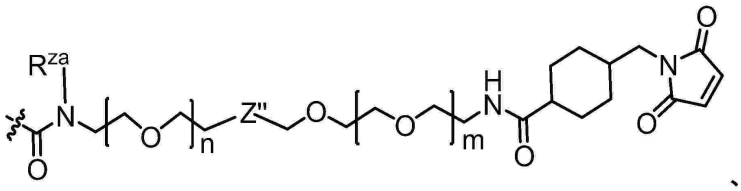
【化１３１－１】

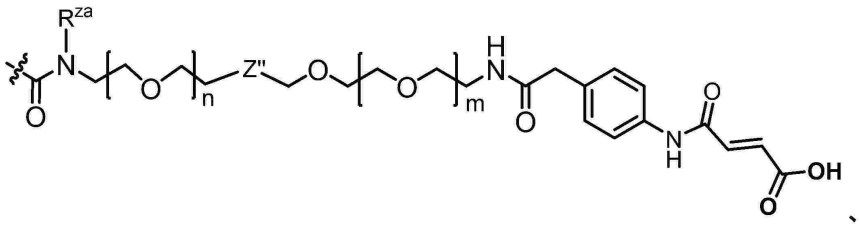


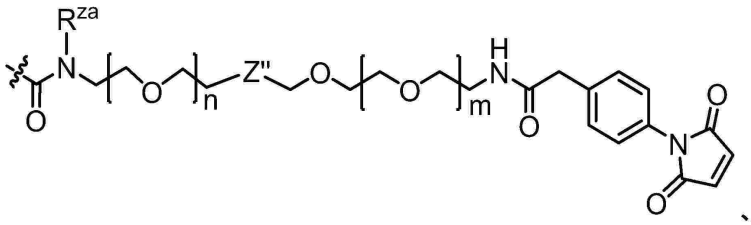
【化１３１－２】

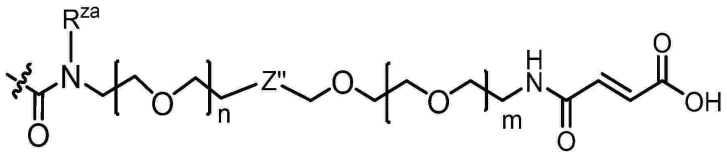

、

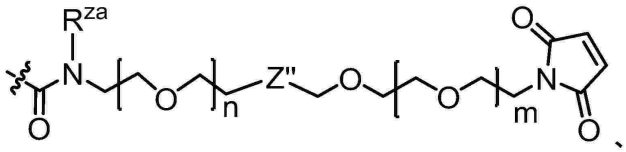

、


、

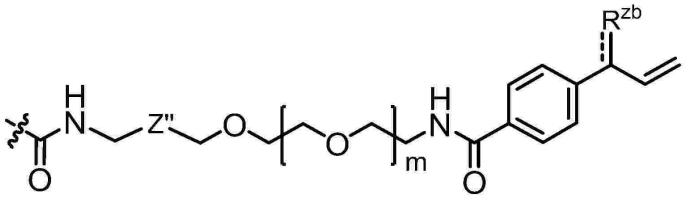

、

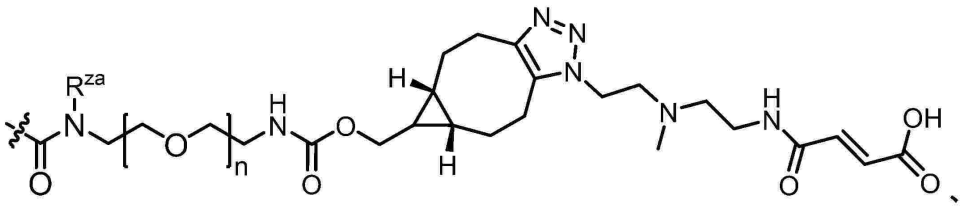

、

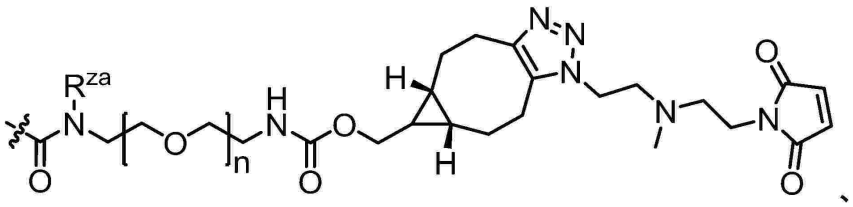

、

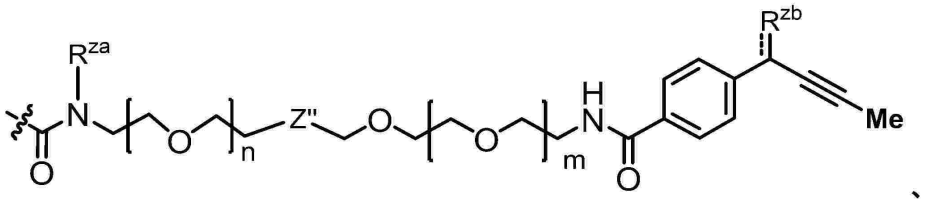

、

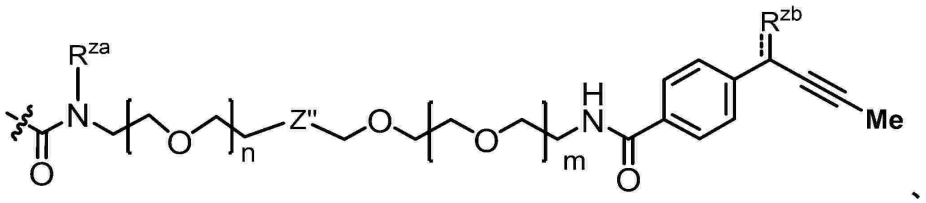
【化１３１－３】

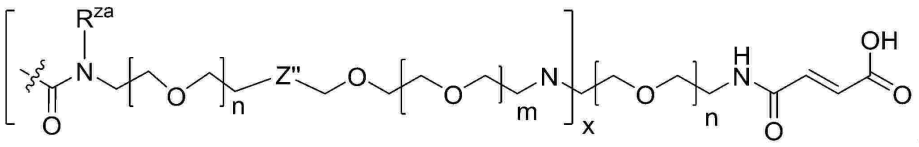

、

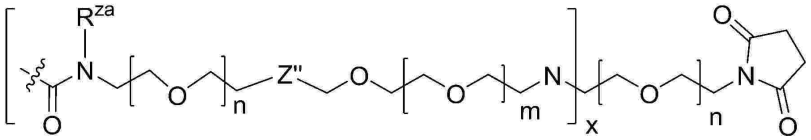

、


、


、


、


、及び



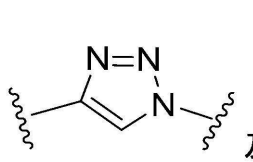
から選択され、
式中：
Ｒｚａは、Ｈまたはメチルであり；
Ｒｚｂは、－ＯＨ、＝Ｏ、または＝ＮＨＯＨであり；
ｎ及びｍはそれぞれ独立して１～１０から選択される整数であり；
ｘは１～２から選択される整数であり；

【化１３２】

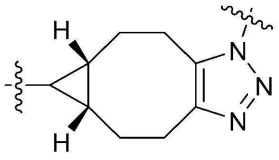


はＺ’と薬物コンジュゲートとの間の結合を表し；
【化１３３】

は、単結合または二重結合であり；
Ｚ”は、
【化１３４】

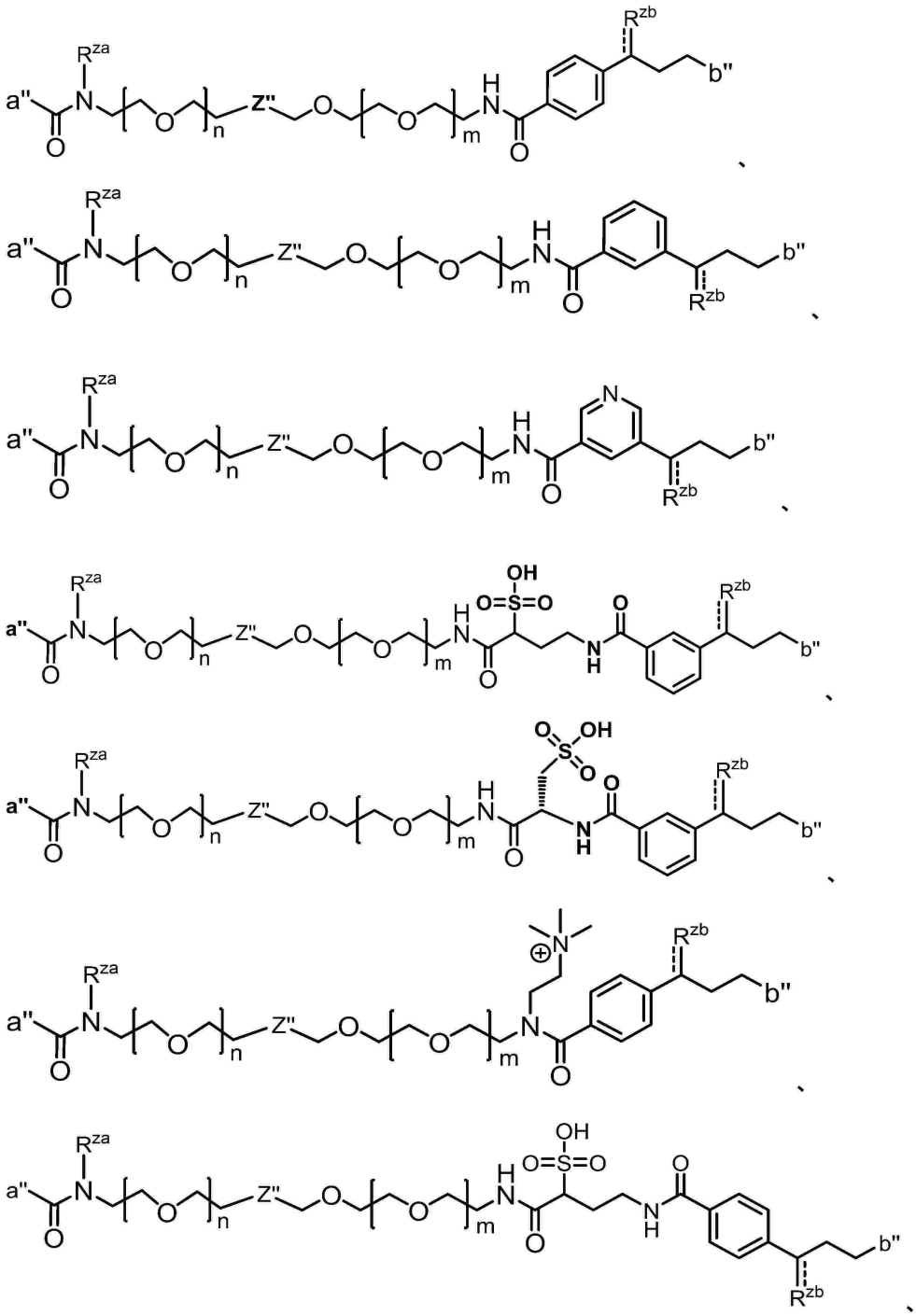


及び

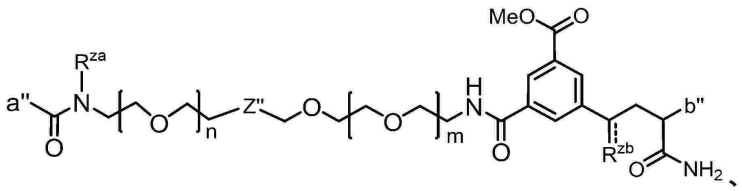


から選択される。
【０２２５】
さらなる実施形態では、標的化部分が存在する（すなわち、薬物コンジュゲートが標的化薬物コンジュゲートである）場合、連結基はコンジュゲートを標的化部分に連結する。いくつかの実施形態では、Ｚ’は、以下

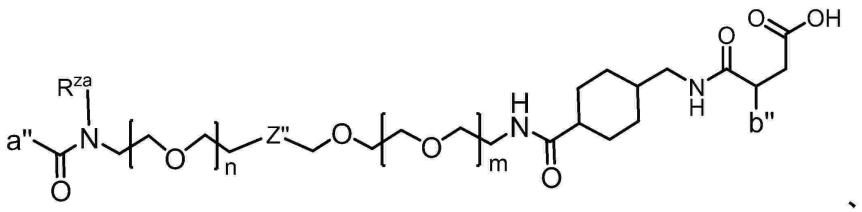
【化１３５－１】



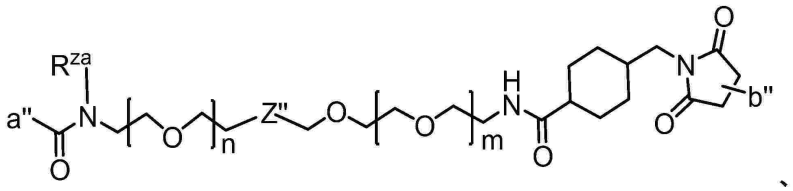
【化１３５－２】



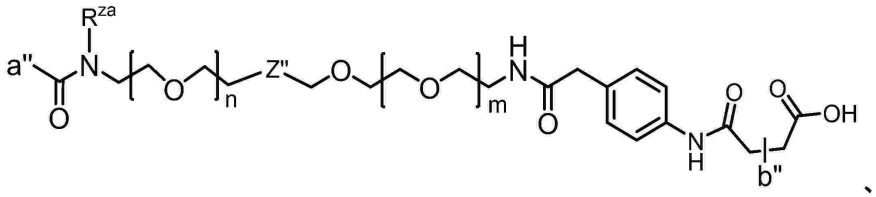
、



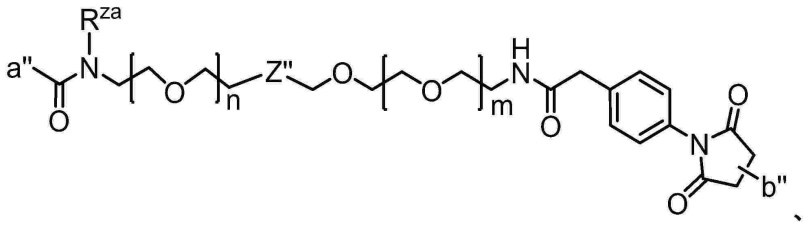
、



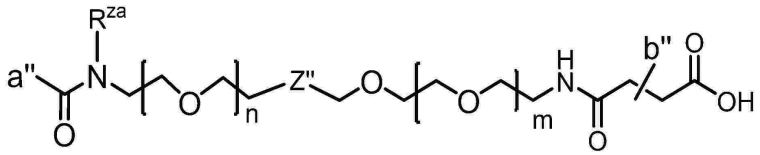
、



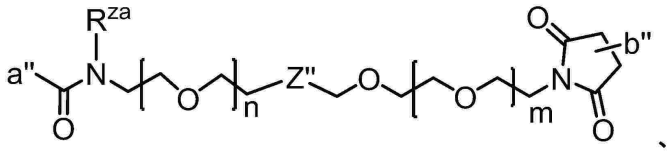
、



、

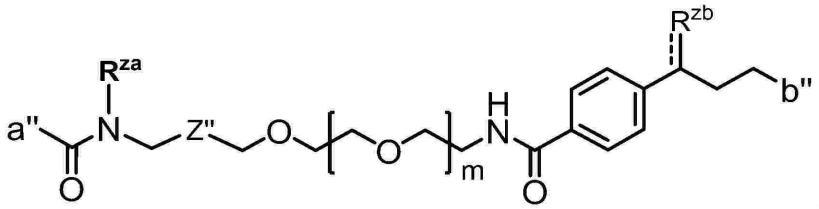


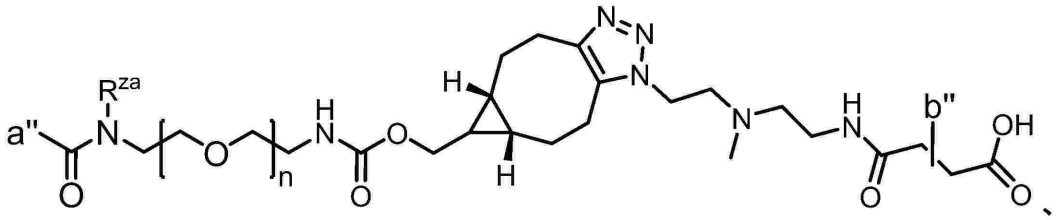
、

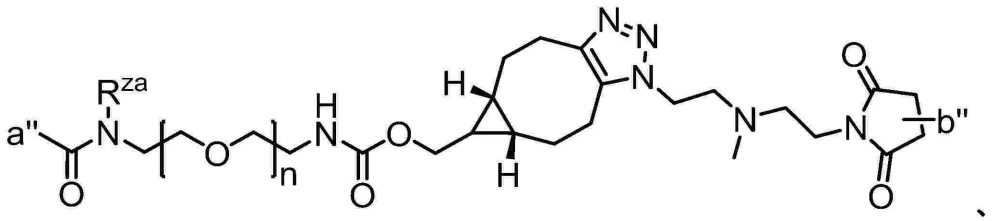


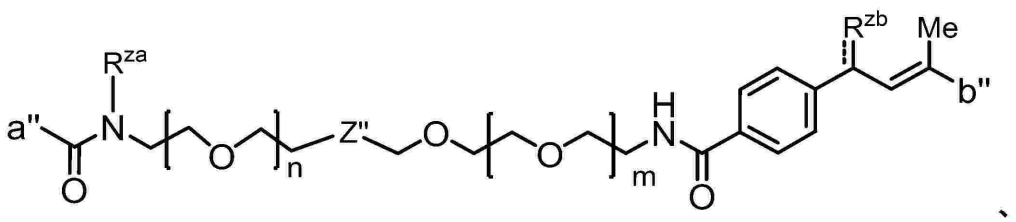
、

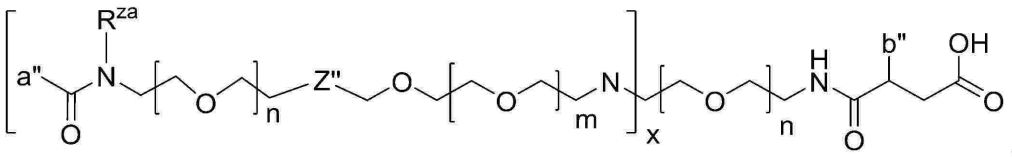
【化１３５－３】

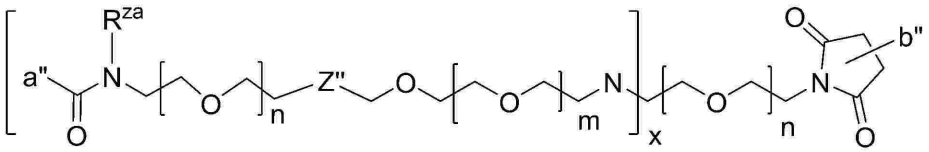

、


、


、


、

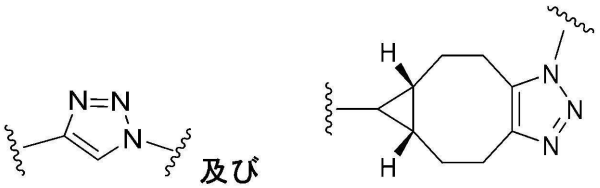

、及び



から選択され、
式中、
Ｒｚａは、Ｈまたはメチルであり；
Ｒｚｂは、－ＯＨ、＝Ｏ、または＝ＮＨＯＨであり；
【化１３６】

は、単結合または二重結合であり；

ｎ及びｍはそれぞれ独立して１～１０から選択される整数であり；
ｘは１～２から選択される整数であり；
ａ”はＺ’と薬物コンジュゲートとの間の結合を表し；
ｂ”はＺ’とＴＭの間の結合を表し；そして
Ｚ”は以下
【化１３７】



から選択される。
【０２２６】
標的化部分
本開示の化合物及びコンジュゲートは、１つ以上のリガンドまたは標的部分、ＴＭをさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、リガンドまたは標的化部分は、例えば、水素結合、金属配位、疎水力、ファンデルワールス力、π－π相互作用、ハロゲン結合、静電気及び／または電磁効果などの非共有結合を通じて、少なくとも１つの他の分子と特異的相互作用を受けることができる任意の分子認識要素である。特定の実施形態では、ＴＭは、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原性ポリペプチドの断片、レペボディなどから選択される。
【０２２７】
本開示の化合物及びコンジュゲートは、１つ以上の標的化部分を含み得る。特定の実施形態では、標的化部分は、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原性ポリペプチドの断片、レペボディである。さらなる実施形態では、標的化部分は、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、抗体断片、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾免疫グロブリン分子から選択される抗体である。
【０２２８】
なおさらなる実施形態では、抗体は、ムロモナブ－ＣＤ３、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ（ハーセプチン）、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ－Ｉ^{131}、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セルトリズマブペゴル、ロミプロスチム、ＡＭＧ－５３１、ＣＮＴＯ－１４８、ＣＮＴＯ－１２７５、ＡＢＴ－８７４、ＬＥＡ－２９Ｙ、ベリムマブ、ＴＡＣＩ－Ｉｇ、第２世代抗ＣＤ２０、ＡＣＺ－８８５、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ペルツズマブ、ヒューマックスＣＤ２０、トレメリムマブ（ＣＰ－６７５　２０６）、チシリムマブ、ＭＤＸ－０１０、ＩＤＥＣ－１１４、イノツズマブオゾガマイシン、ＨｕＭａｘ　ＥＧＦＲ、アフリベルセプト、ＨｕＭａｘ－ＣＤ４、Ａｌａ－Ａｌａ、ＣｈＡｇｌｙＣＤ３、ＴＲＸ４、カトゥマキソマブ、ＩＧＮ１０１、ＭＴ－２０１、プレゴボマブ、ＣＨ－１４．１８、ＷＸ－Ｇ２５０、ＡＭＧ－１６２、ＡＡＢ－００１、モタビズマブ、ＭＥＤＩ－５２４、エフムグマブ、オーログラブ、ラキシバクマブ、第三世代抗ＣＤ２０、ＬＹ２４６９２９８、及びベルツズマブから選択される。

【０２２９】
いくつかの実施形態では、ＴＭは、共有結合（例えば、ペプチド結合）によってコンジュゲートされた２つ以上の独立して選択された天然アミノ酸または非天然アミノ酸を含み、そしてこのペプチドは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはそれ以上の天然アミノ酸または非天然アミノ酸（ペプチド結合によってコンジュゲートされる）を含み得る。いくつかの実施形態では、リガンドは、より短いアミノ酸配列（例えば、天然タンパク質の断片または合成ポリペプチド断片）ならびに全長タンパク質（例えば、事前に操作されたタンパク質）を含む。
【０２３０】
いくつかの実施形態では、ＴＭは、受容体に結合する抗体、ホルモン、薬物、抗体類似体（例えば、非ＩｇＧ）、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチドなどから選択される。特定の実施形態では、ＴＭは、特定の器官、組織、または細胞内の薬物を選択的に標的とする。他の実施形態では、ＴＭは、正常細胞と比較して癌細胞で過剰発現される受容体に特異的に結合し、モノクローナル抗体（ｍＡｂ）または抗体断片及び低分子非抗体に分類され得る。好ましくは、ＴＭは、ペプチド、腫瘍細胞特異的ペプチド、腫瘍細胞特異的アプタマー、腫瘍細胞特異的炭水化物、腫瘍細胞特異的モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、及びライブラリースクリーニングで同定される抗体断片から選択される。
【０２３１】
例示的なリガンドまたは標的部分としては、限定するものではないが、カルニチン、イノシトール、リポ酸、ピリドキサール、アスコルビン酸、ナイアシン、パントテン酸、葉酸、リボフラビン、チアミン、ビオチン、ビタミンB_{12}、他の水溶性ビタミン（ビタミンＢ）、脂溶性ビタミン（ビタミンＡ、Ｄ、Ｅ、Ｋ）、ＲＧＤ（Ａｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ）、ＮＧＲ（Ａｓｎ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ）、トランスフェレイン、ＶＩＰ（血管作動性腸管ペプチド）受容体、ＡＰＲＰＧ（Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ）ペプチド、ＴＲＸ－２０（チオレドキシン－２０）、インテグリン、ヌクレオリン、アミノペプチダーゼＮ（ＣＤ１３）、エンドグリン、血管上皮増殖因子受容体、低密度リポタンパク質受容体、トランスフェリン受容体、ソマトスタチン受容体、ボンベシン、神経ペプチドＹ、黄体形成ホルモン放出ホルモン受容体、葉酸受容体、上皮成長因子受容体、トランスフォーミング成長因子、線維芽細胞成長因子受容体、アシアロ糖タンパク質受容体、ガレクチン－３受容体、Ｅ－セレクチン受容体、ヒアルロン酸受容体、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、コレシストキニンＡ受容体、コレシストキニンＢ受容体、ディスコイジン　ドメイン受容体、ムチン受容体、オピオイド受容体、プラスミノーゲン受容体、ブラジキニン受容体、インスリン受容体、インスリン様増殖因子受容体、アンジオテンシンＡＴ１受容体、アンジオテンシンＡＴ２受容体、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体（ＧＭ－ＣＳＦ受容体）、ガラクトサミン受容体、シグマ－２受容体、デルタ様３（ＤＬＬ－３）、アミノペプチダーゼＰ、メラノトランスフェリン、レプチン、破傷風毒素Ｔｅｔ１、破傷風毒素Ｇ２３、ＲＶＧ（狂犬病ウイルス糖タンパク質）ペプチド、ＨＥＲ２（ヒト上皮成長因子受容体２）、ＧＰＮＭＢ（糖タンパク質非転移性　ｂ）、Ｌｅｙ、ＣＡ６、ＣａｎＡｎｇ、ＳＬＣ４４Ａ４（溶質キャリアファミリー４４メンバー４）、ＣＥＡＣＡＭ５（癌胎児性抗原関連細胞接着分子５）、ネクチン－４、炭酸脱水酵素９、ＴＮＮＢ２、５Ｔ４、ＣＤ３０、ＣＤ３７、ＣＤ７４、ＣＤ７０、ＰＭＥＬ１７、ＥｐｈＡ２（エフリンＡ２受容体）、Ｔｒｏｐ－２、ＳＣ－１６、組織因子、ＥＮＰＰ－３（ＡＧＳ－１６）、ＳＬＩＴＲＫ６（ＳＬＩＴ及びＮＴＲＫ様ファミリーメンバー６）、ＣＤ２７、ルイスＹ抗原、ＬＩＶ１、ＧＰＲ１６１（Ｇタンパク質共役受容体１６１）、ＰＢＲ（末梢型ベンゾジアゼオイン受容体）、ＭＥＲＴＫ（Ｍｅｒ受容体チロシンキナーゼ）受容体、ＣＤ７１、ＬＬＴ１（レクチン様）転写物１またはＣＬＥＤ２Ｄ）、インターロイキン２２受容体、シグマ１受容体、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体、ＤＬＬ３、Ｃ４．４ａ、ｃＫＩＴ、エフリンＡ、ＣＴＬＡ４（細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４）、ＦＧＦＲ２ｂ（線維芽細胞増殖因子受容体２ｂ）、Ｎ－アセチルコリン受容体、性腺刺激ホ

ルモン放出ホルモン受容体、ガストリン放出ペプチド受容体、骨形成タンパク質受容体タイプ１Ｂ（ＢＭＰＲ１Ｂ）、Ｅ１６（ＬＡＴ１、ＳＬＣ７Ａ５）、ＳＴＲＡＰ１（前立腺６回膜貫通上皮抗原）、０７７２Ｐ（ＣＡ１２５、ＭＵＣ１６）、ＭＰＦ（ＭＳＬＮ、メソテリン）、Ｎａｐｉ３ｂ（ＳＬＣ３４Ａ２）、Ｓｅｍａ５ｂ（セマフォリン５ｂ）、ＥＴＢＲ（エンドセリンＢ型受容体）、ＭＳＧ７８３（ＲＮＦ１２４）、ＳＴＲＡＰ２（前立腺２の６回膜貫通上皮抗原）、ＴｒｐＭ４（一過性受容体電位カチオン５チャネル、サブファミリーＭ、メンバー４）、ＣＲＩＰＴＯ（奇形癌由来増殖因子）、ＣＤ２１、ＣＤ７９ｂ、ＦｃＲＨ２（ＩＦＧＰ４）、ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２）、ＮＣＡ（ＣＥＡＣＭ６）、ＭＤＰ（ＤＰＥＰ１）、ＩＬ２０Ｒ－アルファ（ＩＮ２０Ｒａ）、ブレビカン（ＢＣＡＮ）、ＥｐｈＢ２Ｒ、ＡＳＬＧ６５９（Ｂ７ｈ）、ＣＤ２７６、ＰＳＣＡ（前立腺幹細胞抗原前駆体）、ＧＥＤＡ、ＢＡＦＦ－Ｒ（ＢＲ３）、ＣＤ２２（ＢＬ－ＣＡＭ）、ＣＤ７９ａ、ＣＸＣＲ５、ＨＬＡ－ＤＯＢ、Ｐ２Ｘ５、ＣＤ７２、ＬＹ６４、ＦｃＲＨ１、ＩＲＴＡ２、ＴＥＮＢ２、ＳＳＴＲ２、ＳＳＴＲ５、ＳＳＴＲ１、ＳＳＴＲ３、ＳＳＴＲ４、ＩＴＧＡＶ（インテグリン、アルファ５）、ＩＴＧＢ６（インテグリン、ベータ６）、ＭＥＴ、ＭＵＣ１、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＤ３３、ＣＤ１９、ＩＬ２ＲＡ（インターロイキン２受容体）、アルファ）、ＡＸＬ、ＢＣＭＡ、ＣＴＡ（癌精巣抗原）、ＣＤ１７４、ＣＬＥＣ１４Ａ、ＧＰＲ７８、ＣＤ２５、ＣＤ３２、ＬＧＲ５（ＧＰＲ４９）、ＣＤ１３３（プロミニン）、ＡＳＧ５、ＥＮＰＰ３（エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ３）、ＰＲＲ４（プロリン－リッチタンパク質４）、ＧＣＣ（グアニル酸シクラーゼ２Ｃ）、Ｌｉｖ－１（ＳＬＣ３９Ａ６）、ＣＤ５６、ＣａｎＡｇ、ＴＩＭ－１、ＲＧ－１、Ｂ７－Ｈ４、ＰＴＫ７、ＣＤ１３８、Ｃｌａｕｄｉｎｓ、Ｈｅｒ３（ＥｒｂＢ３）、ＲＯＮ（ＭＳＴ１Ｒ）、ＣＤ２０、ＴＮＣ（テネイシンＣ）、ＦＡＰ、ＤＫＫ－１、ＣＤ５２、ＣＳ１（ＳＬＡＭＦ７）、アネキシンＡ１、Ｖ－ＣＡＭ、ｇｐ１００、ＭＡＲＴ－１、ＭＡＧＥ－１（黒色腫抗原コード遺伝子－１）、ＭＡＧＥ－３（黒色腫関連抗原３）、ＢＡＧＥ、ＧＡＧＥ－１、ＭＵＭ－１（多発性骨髄腫癌遺伝子１）、ＣＤＫ４、ＴＲＰ－１（ｇｐ７５）、ＴＡＧ－７２（腫瘍関連糖タンパク質－７２）、ガングリオシドＧＤ２、ＧＤ３、ＧＭ２、ＧＭ３、ＶＥＰ８、ＶＥＰ９、Ｍｙ１、ＶＩＭ－Ｄ５、Ｄ１５６－２２、ＯＸ４０、ＲＮＡＫ、ＰＤ－Ｌ１、ＴＮＦＲ１、ＴＮＦＲ２などが挙げられる。

【０２３２】

標的

いくつかの実施形態では、分子認識要素の標的（複数可）は、１つ以上の特定の細胞または組織タイプと特異的に関連付けられる。いくつかの実施形態では、標的は、１つ以上の特定の疾患状態に特異的に関連付けられる。いくつかの実施形態では、標的は、１つ以上の特定の発達段階に特異的に関連付けられる。例えば、細胞型特異的マーカーは、典型的には、その細胞型において参照細胞集団よりも少なくとも２倍高いレベルで発現される。いくつかの実施形態では、細胞型特異的マーカーは、参照集団におけるその平均発現よりも少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも５０倍、少なくとも１００倍、または少なくとも１，０００倍大きいレベルで存在する。細胞型特異的マーカーの検出または測定により、目的の細胞型（複数可）を多くの、ほとんどの、または他のすべての型の細胞から識別することが可能になり得る。いくつかの実施形態では、標的は、本明細書に記載されるように、タンパク質、炭水化物、脂質、及び／または核酸を含み得る。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、物質は、核酸標的化部分などの標的化部分に特異的に結合する場合に「標的化」されているとみなされる。いくつかの実施形態では、核酸標的化部分などの標的化部分は、ストリンジェントな条件下で標的に特異的に結合する。

【０２３４】

特定の実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、器官、組織、細

胞、細胞外基質成分、及び／または細胞内区画に関連する１つ以上の標的（例えば、抗原）に特異的に結合する標的化部分を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、特定の器官または器官系に関連する標的に特異的に結合する標的化部分を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、１つ以上の細胞内標的（例えば、細胞小器官、細胞内タンパク質）に特異的に結合する標的化部分を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、罹患した器官、組織、細胞、細胞外基質成分、及び／または細胞内区画に関連する標的に特異的に結合する標的化部分を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、特定の細胞型（例えば、内皮細胞、癌細胞、悪性細胞、前立腺癌細胞など）に関連する標的に特異的に結合する標的部分を含む。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、１つ以上の特定の組織タイプ（例えば、肝臓組織と前立腺組織）に特異的な標的に結合する標的化部分を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、１つ以上の特定の組織タイプ（例えば、Ｔ細胞対Ｂ細胞）に特異的な標的に結合する標的化部分を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、１つ以上の特定の疾患状態（例えば、腫瘍細胞対健常細胞）に特異的な標的に結合する標的化部分を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート及び化合物は、１つ以上の特定の発達段階（例えば、幹細胞対分化細胞）に特異的な標的に結合する標的化部分を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、標的は、１つまたは少数の細胞タイプ、１つまたは少数の疾患、及び／または１つまたは少数の発達段階に排他的または主に関連付けられているマーカーであってもよい。細胞型特異的マーカーは、典型的には、例えば、ほぼ同量の異なる複数（例えば、５～１０個以上）の組織または器官由来の細胞を含む混合物からなる場合がある細胞の参照集団よりも少なくとも２倍高いレベルで、その細胞型において、発現される。いくつかの実施形態では、細胞型特異的マーカーは、参照集団におけるその平均発現よりも少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、少なくとも１０倍、少なくとも５０倍、少なくとも１００倍、または少なくとも１０００倍大きいレベルで存在する。細胞型特異的マーカーの検出または測定により、目的の細胞型を多くの、ほとんどの、または他のすべての型の細胞から区別することが可能になる場合がある。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、標的は、タンパク質、炭水化物、脂質、及び／または核酸を含む。いくつかの実施形態では、標的は、腫瘍マーカー、インテグリン、細胞表面受容体、膜貫通タンパク質、細胞間タンパク質、イオンチャネル、膜輸送タンパク質、酵素、抗体、キメラタンパク質、糖タンパク質などのようなタンパク質及び／またはその特徴的な部分を含む。いくつかの実施形態では、標的は、糖タンパク質、糖（例えば、単糖、二糖、多糖）、糖衣（すなわち、ほとんどの真核細胞の外表面にある炭水化物が豊富な周辺領域）などの炭水化物及び／またはその特徴的な部分を含む。いくつかの実施形態では、標的は、脂質及び／またはその特徴的な部分、例えば、油、脂肪酸、グリセリド、ホルモン、ステロイド（例えば、コレステロール、胆汁酸）、ビタミン（例えば、ビタミンＥ）、リン脂質、スフィンゴ脂質、リポプロテインなどを含む。いくつかの実施形態では、標的は、ＤＮＡ核酸；ＲＮＡ核酸；修飾ＤＮＡ核酸；修飾ＲＮＡ核酸；ＤＮＡ、ＲＮＡ、修飾ＤＮＡ、及び修飾ＲＮＡの任意の組み合わせを含む核酸などの核酸及び／またはその特徴部分を含む。

【０２３８】

多数のマーカーが当該技術分野で公知である。典型的なマーカーとしては、細胞表面タンパク質、例えば、受容体が挙げられる。例示的な受容体としては、限定するものではないが、トランスフェリン受容体；ＬＤＬ受容体；成長因子受容体、例えば、上皮成長因子

受容体ファミリーメンバー（例えば、ＥＧＦＲ、Ｈｅｒ２、Ｈｅｒ３、Ｈｅｒ４）または血管内皮成長因子受容体、サイトカイン受容体、細胞接着分子、インテグリン、セレクチン、及びＣＤ分子が挙げられる。マーカーは、悪性細胞上に独占的に、またはより多量に存在する分子、例えば、腫瘍抗原であり得る。

【０２３９】

抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）

いくつかの実施形態では、ＴＭは抗体であり、Ｑは薬物である。したがって、本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、抗体を薬物部分にコンジュゲートして、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）である標的薬物コンジュゲートを形成するために使用され得る。抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、他の標的薬物コンジュゲートと同様に、腫瘍関連抗原などの標的組織に１つ以上の薬物部分（複数可）を選択的に送達するＡＤＣの能力に起因して、がんなどの疾患の治療における治療効果を高める場合がある。したがって、特定の実施形態では、本開示は、治療用途、例えば、がんの治療のためのＡＤＣを提供する。

【０２４０】

本開示のＡＤＣは、１つ以上の薬物部分に連結された抗体を含む。ＡＤＣの特異性は、抗体の特異性によって定義される。一実施形態では、抗体は、がん細胞の内部に送達される１つ以上の細胞傷害性薬（複数可）に結合される。

【０２４１】

本開示のＡＤＣで使用され得る薬物の例を以下に提供する。「薬物」、「薬剤」、及び「薬物部分」という用語は、本明細書では互換的に使用される。「連結された」及び「結合された」という用語も本明細書では互換的に使用され、抗体と部分が共有結合していることを示す。

【０２４２】

特定の態様では、本開示は、ＡＤＣ、ＡＤＣを含む組成物、治療方法、及びＡＤＣ組成物の配合方法に関する。ＡＤＣは、細胞傷害性化合物に結合した抗体または抗体断片を含む。いくつかの実施形態では、細胞毒性化合物は、リンカーを介して抗体にコンジュゲートされる。他の実施形態では、細胞毒性化合物は、抗体に直接結合される。本開示に包含される抗体、リンカー、及び細胞傷害性化合物の種類を以下に記載する。

【０２４３】

抗体

ＡＤＣの抗体は、典型的には、必ずしも特異的にではないが、目的の標的細胞の表面上に発現される抗原に結合する任意の抗体であり得る。抗原は必ずしも必要ではないが、いくつかの実施形態では、抗原に結合したＡＤＣを細胞内に取り込むことができる。目的の標的細胞には、アポトーシスの誘導が望ましい細胞が含まれる場合がある。標的抗原は、目的の標的細胞上で発現される任意のタンパク質、糖タンパク質、多糖類、リポタンパク質などであってもよいが、典型的には、正常または健康な細胞と比較して、標的細胞上で特異的に発現され、正常細胞もしくは健康な細胞では発現されないタンパク質、または標的細胞上で過剰に発現されるタンパク質であり、その結果、ＡＤＣは、例えば、腫瘍細胞などの目的の特定の細胞を選択的に標的にする。当業者には理解されるように、選択される特定の抗原、したがって抗体は、目的の所望の標的細胞の正体に依存するであろう。特定の実施形態では、ＡＤＣの抗体は、ヒトへの投与に適した抗体である。

【０２４４】

抗体（Ａｂ）と免疫グロブリン（Ｉｇ）は、同じ構造特性を有する糖タンパク質である。抗体は特定の標的に対して結合特異性を示すが、免疫グロブリンには抗体と標的特異性を欠く他の抗体様分子の両方が含まれる。天然抗体及び免疫グロブリンとは、通常、２つの同一の軽（Ｌ）鎖及び２つの同一の重（Ｈ）鎖から構成される約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各重鎖は、一端に可変ドメイン（ＶＨ）を有し、その後にいくつかの定常ドメインが続く。各軽鎖は、一端に可変ドメイン（ＶＬ）を有し、他端に定常ドメインを有する。

【０２４５】
「ＶＨ」への言及は、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはＦａｂの重鎖を含む、抗体の免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。「ＶＬ」への言及は、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖまたはＦａｂの軽鎖を含む免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。
【０２４６】
本明細書において「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、特定の抗原に特異的に結合するか、または特定の抗原と免疫学的に反応する免疫グロブリン分子を指し、ポリクローナル、モノクローナル、遺伝子操作された、またはその他の方法で改変された形態の抗体（マウス、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヘテロ結合抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ）、及び抗体の抗原結合断片（例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｒＩｇＧ、及びｓｃＦｖ断片を含む）を含むがこれらに限定されない）を含む。「ｓｃＦｖ」という用語は、従来の抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメインが結合されて１つの鎖を形成している単鎖Ｆｖ抗体を指す。
【０２４７】
抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラであってもよいし、または他の種に由来するものであってもよい。抗体とは、特定の抗原を認識し、それに結合し得る、免疫系によって生成されるタンパク質である。（Ｊａｎｅｗａｙ，Ｃ．，Ｔｒａｖｅｒｓ，Ｐ．，Ｗａｌｐｏｒｔ，Ｍ．，Ｓｈｌｏｍｃｈｉｋ（２００１）Ｉｍｍｕｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｙ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｇａｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）。標的抗原は一般に、複数の抗体のＣＤＲによって認識されるエピトープとも呼ばれる多数の結合部位を有する。異なるエピトープに特異的に結合する各抗体は、異なる構造を有する。したがって、１つの抗原は、２つ以上の対応する抗体を有し得る。抗体は、全長免疫グロブリン分子、または全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、目的の標的抗原またはその一部に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を含み、そのような標的としては、限定するものではないが、自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を産生するがん細胞（複数可）が挙げられる。本明細書に開示される免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意の種類（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、及びＩｇＡ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２）、またはサブクラスのものであり得る。免疫グロブリンは、任意の種に由来し得る。しかしながら、一態様では、免疫グロブリンは、ヒト、マウス、またはウサギ起源のものである。
【０２４８】
「抗体断片」という用語は、全長抗体の一部分、一般にはその標的結合または可変領域を指す。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２及びＦｖ断片が挙げられる。「Ｆｖ」断片は、完全な標的認識及び結合部位を含む最小の抗体断片である。この領域は、緊密な非共有結合性会合にある１つの重鎖可変ドメイン及び１つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる（ＶＨ－ＶＬ二量体）。各可変ドメインの３つのＣＤＲがＶＨ－ＶＬ二量体の表面上の標的結合部位を規定するように相互作用するのは、この配置においてである。しばしば、６つのＣＤＲは、抗体に標的結合特異性を与える。しかし、場合によっては、単一の可変ドメイン（または標的に特異的なＣＤＲを３つだけ含むＦｖの半分）でさえ、標的を認識して結合する能力を有し得る。「一本鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体断片は、単一のポリペプチド鎖に抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含む。一般に、Ｆｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、これにより、ｓｃＦｖが標的結合に望ましい構造を形成することが可能になる。「シングルドメイン抗体」は、標的に対して十分な親和性を示す単一のＶＨまたはＶＬドメインで構成されている。特定の実施形態では、単一ドメイン抗体はラクダ化抗体である（例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ，１９９９，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：２５－３８を参照）。
【０２４９】
Ｆａｂ断片は、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第１の定常ドメイン（ＣＨ１）も含む。

Ｆａｂ’断片は、抗体ヒンジ領域からの１つ以上のシステインを含む重鎖ＣＨ１ドメインのカルボキシ末端への数個の残基の付加によって、Ｆａｂ断片とは異なる。Ｆ（ａｂ’）断片は、Ｆ（ａｂ’）２ペプシン消化産物のヒンジシステインでのジスルフィド結合の切断によって生成される。抗体断片のさらなる化学的結合は当業者に公知である。

【０２５０】

軽鎖及び重鎖可変ドメインの両方とも、超可変領域としても公知の、相補性決定領域（ＣＤＲ）を有する。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク（ＦＲ）と呼ばれる。当該技術分野で知られているように、抗体の超可変領域の輪郭を描くアミノ酸の位置／境界は、状況及び当該技術分野で公知のさまざまな定義に応じて変化し得る。可変ドメイン内のいくつかの位置は、ハイブリッド超可変位置と見なされ得、これは、これらの位置が、一組の判断基準下で超可変領域内にあると見なされ得るが、異なる組の判断基準下では超可変領域外にあると見なされ得るためである。これらの位置のうちの１つ以上は、伸長超可変領域にも見出され得る。各鎖内のＣＤＲは、ＦＲ領域によって近接近して一緒に保持されており、他方の鎖のＣＤＲとともに、抗体の標的結合部位の形成に寄与する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．１９８７）。本明細書において、免疫グロブリンアミノ酸残基の番号付けは、特に明記しない限り、Ｋａｂａｔらの免疫グロブリンアミノ酸残基番号付けシステムに従って行われる。

【０２５１】

特定の実施形態では、本開示のＡＤＣの抗体はモノクローナル抗体である。「モノクローナル抗体」（ｍＡｂ）という用語は、例えば任意の真核生物、原核生物、またはファージクローンを含む単一コピーまたはクローンに由来する抗体を指し、それが産生される方法を指すものではない。好ましくは、本開示のモノクローナル抗体は、均質なまたは実質的に均質な集団中に存在する。モノクローナル抗体には、インタクトな分子だけでなく、タンパク質に特異的に結合し得る抗体断片（例えば、Ｆａｂ断片及びＦ（ａｂ’）２断片など）も含まれる。Ｆａｂ及びＦ（ａｂ’）２断片は、インタクト抗体のＦｃ断片が欠けており、動物の循環からより迅速に除去され、インタクトな抗体よりも低い非特異的組織結合を有し得る（Ｗａｈｌ ｅｔ ａｌ．，１９８３，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ ２４：３１６）。本開示で有用なモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組換え、及びファージディスプレイ技術、またはそれらの組み合わせの使用を含む、当該技術分野で公知の広範な技術を使用して調製され得る。本開示の抗体としては、キメラ抗体、霊長類化抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体が挙げられる。

【０２５２】

ほとんどの場合、抗体は遺伝的にコードされたアミノ酸のみから構成されるが、いくつかの実施形態では、コードされていないアミノ酸が特定の部分に組み込まれてもよい。化学量論及び結合位置の制御に使用するために抗体に組み込むことができる非コードアミノ酸の例、ならびにそのような修飾抗体の作製方法は、Ｔｉａｎ ｅｔ ａｌ．，２０１４，Ｐｒｏｃ Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １１１（５）：１７６６－１７７１ ａｎｄ Ａｘｕｐ ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｐｒｏｃ Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １０９（４０）：１６１０１－１６１０６に記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５３】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるＡＤＣの抗体は、キメラ抗体である。本明細書で使用される「キメラ」抗体という用語は、ラットまたはマウス抗体などの非ヒト免疫グロブリンに由来する可変配列と、典型的にはヒト免疫グロブリンテンプレートから選択されるヒト免疫グロブリン定常領域とを有する抗体を指す。キメラ抗体を生成する方法は、当該技術分野で公知知である。例えば、、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９（４７１９）：１２０２－７；Ｏｉ ｅｔ ａｌ．，１９８６，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ４：２１４－２２１；Ｇｉｌｌｉｅｓ ｅｔ ａｌ．，１９８５，Ｊ

．Ｉｍｍｕｎｏｌ．　Ｍｅｔｈｏｄｓ　１２５：１９１－２０２；米国特許第５，８０７，７１５号；同第４，８１６，５６７号；及び同第４，８１６３９７号（参照によりこれらの全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと。

【０２５４】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるＡＤＣの抗体は、ヒト化抗体である。非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」型は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有する、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、またはそれらの断片（例えばＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、または抗体の他の抗原結合部分配列など）である。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの全てを実質的に含み、ここで、ＣＤＲ領域の全てまたは実質的に全ては、非ヒト免疫グロブリンのＣＤＲ領域に対応し、ＦＲ領域の全てまたは実質的に全ては、ヒト免疫グロブリン配列のＦＲ領域である。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部、通常、ヒト免疫グロブリン配列の少なくとも一部も含んでもよい。抗体のヒト化の方法は当該技術分野で公知である。例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－７；米国特許第５，５３０，１０１号；同第５，５８５，０８９号；同第５，６９３，７６１号；同第５，６９３，７６２号；及び同第６，１８０，３７０号（Ｑｕｅｅｎらに対する）；欧州特許第２３９４００号；ＰＣＴ公開ＷＯ９１／０９９６７；米国特許第５，２２５，５３９号；欧州特許第５９２１０６号；欧州特許第５１９５９６号；Ｐａｄｌａｎ，１９９１，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２８：４８９－４９８；Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｐｒｏｔ．　Ｅｎｇ．７：８０５－８１４；Ｒｏｇｕｓｋａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ　Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９１：９６９－９７３；及び米国特許第５，５６５，３３２号（これらのすべては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと。

【０２５５】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるＡＤＣの抗体は、ヒト抗体である。完全に「ヒト」の抗体は、ヒト患者の治療処置に望ましい場合がある。本明細書で使用される場合、「ヒト抗体」には、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する抗体が含まれ、ヒト免疫グロブリンライブラリーから、または１つ以上のヒト免疫グロブリンについてトランスジェニックであり内因性免疫グロブリンを発現しない動物から単離された抗体が含まれる。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリーを使用して、ファージディスプレイ法を含む当該技術分野で公知である様々な方法によって作製し得る。米国特許第４，４４４，８８７号、第４，７１６，１１１号、第６，１１４，５９８号、第６，２０７，４１８号、第６，２３５，８８３号、第７，２２７，００２号、第８，８０９，１５１号及び米国公開出願第２０１３／１８９２１８号（これらの特許の内容は、全体として参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと。ヒト抗体はまた、機能的な内因性免疫グロブリンを発現することができないが、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現し得るトランスジェニックマウスを用いて作成してもよい。例えば、米国特許第５，４１３，９２３号；同第５，６２５，１２６号；同第５，６３３，４２５号；同第５，５６９，８２５号；同第５，６６１，０１６号；同第５，５４５，８０６号；同第５，８１４，３１８号；同第５，８８５，７９３号；同第５，９１６，７７１号；同第５，９３９，５９８号；同第７，７２３，２７０号；同第８，８０９，０５１号及び米国特許出願公開第２０１３／１１７８７１号（これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと。さらに、Ｍｅｄａｒｅｘ（Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、Ａｓｔｅｌｌａｓ　Ｐｈａｒｍａ（Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ，Ｉｌｌ．）、及びＲｅｇｅｎｅｒｏｎ（Ｔａｒｒｙｔｏｗｎ，Ｎ．Ｙ．）などの企業は、上記と同様の技術を使用して、選択された抗原に対するヒト抗体を提供することに従事し得る。選択されたエピトープを認識する完全ヒト抗体は、「誘導選択」と呼ばれる技術を使用して生成され得る。このアプローチでは、選択された非ヒトモノクローナル抗体、例えば、マウス抗体を、同じエピトープを認識する完全なヒト抗体の選択を導くために使用する（Ｊｅｓｐｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８８，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１２：８９９－９０３）。

【０２５６】
特定の実施形態では、本明細書に記載されるＡＤＣの抗体は、霊長類化抗体である。「霊長類化抗体」という用語は、サル可変領域及びヒト定常領域を含む抗体を指す。霊長類化抗体を産生する方法は、当該技術分野で公知である。例えば、米国特許第５，６５８，５７０号；同第５，６８１，７２２号；及び同第５，６９３，７８０号（これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと。
【０２５７】
特定の実施形態では、本明細書に記載されるＡＤＣの抗体は、二重特異性抗体または二重可変ドメイン抗体（ＤＶＤ）である。二重特異性抗体及びＤＶＤ抗体は、少なくとも２つの異なる抗原に対する結合特異性を有する、モノクローナル抗体、しばしばヒト抗体またはヒト化抗体である。ＤＶＤは、例えば、米国特許第７，６１２，１８１号（その開示内容は参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。
【０２５８】
特定の実施形態では、本明細書に記載されるＡＤＣの抗体は、誘導体化抗体である。例えば、限定するものではないが、誘導体化抗体は、典型的には、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護／遮断基による誘導体化、タンパク質分解的切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への結合などによって修飾される。多数の化学修飾のいずれも、特定の化学的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含むがこれらに限定されない公知の技術によって実行され得る。さらに、誘導体は、例えばａｍｂｒｘ技術を使用して、１つ以上の非天然アミノ酸を含み得る（例えば、Ｗｏｌｆｓｏｎ，２００６，Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．１３（１０）：１０１１－２を参照のこと）。
【０２５９】
特定の実施形態では、本明細書に記載のＡＤＣの抗体は、対応する野生型配列と比較して、少なくとも１つの定常領域媒介生物学的エフェクター機能を変更するように修飾された配列を有する。例えば、いくつかの実施形態では、抗体を修飾して、非修飾抗体と比較して少なくとも１つの定常領域媒介生物学的エフェクター機能を低下させる、例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）への結合を低下させることができる。ＦｃＲ結合は、ＦｃＲ相互作用に必要な特定の領域で抗体の免疫グロブリン定常領域セグメントを変異させることによって減少させることができる（例えば、Ｃａｎｆｉｅｌｄ ａｎｄ Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，１９９１，Ｊ．Ｅｘｐ． Ｍｅｄ １７３：１４８３－１４９１；及びＬｕｎｄ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：２６５７－２６６２を参照のこと）。
【０２６０】
特定の実施形態では、本明細書に記載されるＡＤＣの抗体は、非修飾抗体と比較して少なくとも１つの定常領域媒介生物学的エフェクター機能を獲得または改善するために、例えば、ＦｃγＲ相互作用を増強するために修飾される（例えば、米国特許出願公開第２００６／０１３４７０９号を参照）。例えば、対応する野生型定常領域よりも高い親和性でＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＢ及び／またはＦｃγＲＩＩＩＡに結合する定常領域を有する抗体は、本明細書に記載の方法に従って産生され得る。
【０２６１】
特定の特異的な実施形態では、本明細書に記載のＡＤＣの抗体は、細胞表面受容体または腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）に対する抗体など、腫瘍細胞に結合する抗体である。がんの診断及び療法のための有効な細胞標的を発見するための試みにおいて、研究者らは、１つ以上の正常な非がん性細胞（複数可）と比較して、１つ以上の特定の種類（複数可）のがん細胞の表面上に特異的に発現する膜貫通ポリペプチドまたは他の様式で腫瘍に関連するポリペプチドを特定しようとした。しばしば、かかる腫瘍関連ポリペプチドは、非がん性細胞の表面上と比較して、がん細胞の表面上でより豊富に発現される。このような細胞表面受容体及び腫瘍関連抗原は、当該技術分野で公知であり、当該技術分野で周知の方法及び情報を用いて抗体を生成するのに使用するために調製され得る。
【０２６２】

例示的な細胞表面受容体及びＴＡＡ

本明細書に記載のＡＤＣの抗体が標的とし得る細胞表面受容体及びＴＡＡの例としては、限定するものではないが、以下の表１に列挙する様々な受容体及びＴＡＡが挙げられる。便宜上、これらの抗原（全て当該技術分野で公知である）に関連する情報を以下に列挙しており、この情報には、名称、別称、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号、及び主な参考文献（複数可）に続き、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ）の核酸及びタンパク質配列を特定する慣例が含まれている。列挙される細胞表面受容体及びＴＡＡに対応する核酸及びタンパク質配列は、Ｇｅｎｂａｎｋなどの公的データベースにおいて入手可能である。

【表１－１】

表Ｉ.

4-1BB
5AC
5T4
アルファーフェトプロテイン
アンジオポエチン 2
ASLG659
TCL1
BMPR1B
ブレビカン(BCAN、BEHAB)
C2-42 抗原
C5
CA-125
CA-125(模倣物)
CA-IX(炭酸脱水酵素 9)
CCR4
CD140a
CD152
CD19
CD20
CD200
CD21(C3DR)1)
CD22(B 細胞受容体 CD22-B アイソフォーム)
CD221
CD23(gE 受容体)
CD28
CD30(TNFRSF8)
CD33
CD37
CD38(環状 ADP リボースヒドロラーゼ)
CD4
CD40
CD44 v6
CD51
CD52
CD56
CD70

【表１－２】

CD72(Lyb-2、B細胞分化抗原CD72)
CD74
CD79a(CD79A、CD79α、免疫グロブリン関連アルファ)Genbank アクセッション番号NP_001774.10)
CD79b(CD79B、CD79β、B29)
CD80
CEA
CEA関連抗原
ch4D5
CLDN18.2
CRIPTO(CR、CR1、CRGF、TDGF1奇形癌種由来の成長因子)
CTLA-4
CXCR5
DLL4
DR5
E16(LAT1、SLC7A5)EGFL7
EGFR
EpCAM
EphB2R(DRT、ERK、Hek5、EPHT3、Tyro5)
エピシアリン
ERBB3
ETBR(エンドセリンB型受容体)
FCRH1(Fc受容体様タンパク質1)
FcRH2(IFGP4、IRTA4、SPAP1、SPAP1B、SPAP1C、SH2 ドメイン含有ホスファターゼアンカータンパク質
フィブロネクチンエクストラドメイン-B
葉酸受容体1
Frizzled(フリッジルド)受容体
GD2
GD3ガングリオシド
GEDA
GPNMB
HER1
HER2(ErbB2)
HER2/neu
HER3
HGF

【表１－３】

HLA-DOB
HLA-DR
ヒト散乱因子受容体キナーゼ
IGF-1 受容体
IgG4
IL-13
IL2ORα(IL2ORa、ZCYTOR7)
IL-6
ILGF2
ILFR1R
インテグリン α
インテグリン α5β1
インテグリン αvβ3
IRTA2(免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転位関連 2、遺伝子染色体 1q21)
ルイス-Y 抗原
LY64(RP105)
MCP-1
MDP(DPEP1)
MPF(MSLN、SMR、メソテリン、巨核球増強因子)、
MS4A1
MSG783(RNF124、仮想タンパク質 FLJ20315)
MUC1
ムチン CanAg
Napi3(NAPI-3B、NPTIIb、SLC34A2、II 型ナトリウム依存性リン酸輸送体 3b)
NCA(CEACAM6)
P2X5(プリン受容体 P2X リガンド開口型イオンチャネル 5)
PD-1
PDCD1
PDGF-Rα
前立腺特異的膜抗原
PSCA(前立腺幹細胞抗原前駆体)
PSCA hlg
RANKL
RON
SDC1

【表１－４】

Sema 5b
SLAMF7(CS-1)
STEAP1
STEAP2(HGNC_8639、PCANAP1、STAMP1、STEAP2、STMP、前立腺癌関連遺伝子 1)
TAG-72
TEM1
テネイシン C
TENB2、(TMEFF2、トモレグリン、TPEF、HPP1、TR)
TGF-β
TRAIL-E2
TRAIL-R1
TRAIL-R2
TrpM4(BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性受容器電位カチオンチャネルサブファミリーM、メンバー4)
TA CTAA16.88
TWEAK-R
TYRP1(糖タンパク質 75)
VEGF
VEGF-A
EGFR-1
VEGFR-2
ビメンチン

【０２６３】

例示的な抗体

本開示のＡＤＣとともに使用される例示的な抗体としては、限定するものではないが、３Ｆ８（ＧＤ２）、アバゴボマブ（ＣＡ－１２５（模倣物））、アデカツムマブ（ＥｐＣＡＭ）、アフツズマブ（ＣＤ２０）、アラシズマブペゴル（ＶＥＧＦＲ２）、ＡＬＤ５１８（ＩＬ－６）、アレムツズムナブ（ＣＤ５２）、ペンテト酸アルツモマブ（ＣＥＡ）、アマツキシマブ（メソテリン）、アナツモムナブマフェナトックス（ＴＡＧ－７２）、アポリズマブ（ＨＬＡ－ＤＲ）、アルシツモマブ（ＣＥＡ）、バビツキシマブ（ホスファチジルセリン）、ベクツモマブ（ＣＤ２２）、ベリムマブ（ＢＡＦＦ）、ベシレソマブ（ＣＥＡ関連抗原）、ベバシズマブ（ＶＥＧＦ－Ａ）、ビバツズマブメルタンシン（ＣＤ４４ｖ６）、ブリナツマブ（ＣＤ１９）、ブレンツキシマブベドチン（（ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８））、カンツズマブメルタンシン（ムチンＣａｎＡｇ）、カンツズマブラブタンシン（ＭＵＣ１）、カプロマブペンデチド（前立腺癌細胞）、カルマブ（ＭＣＰ－１）、カトゥマキソマブ（ＥｐＣＡＭ、ＣＤ３）、ＣＣ４９（Ｔａｇ－７２）、ｃＢＲ９６－ＤＯＸ　ＡＤＣ（ルイスＹ抗原）、セツキシマブ（ＥＧＦＲ）、シタツズマブボガトックス（ＥｐＣＡＭ）、シクツムマブ（ＩＧＦ－１受容体）、クリバツズマブテトラキセタン（ＭＵＣ１）、コナツムマブ（ＴＲＡＩＬ－Ｅ２）、ダセツズマブ（ＣＤ４０）、ダロツズマブ（インスリン様成長因子１受容体）、デラツムマブ（（ＣＤ３８（サイクリックＡＤＰ）リボースヒドロラーゼ））、デムシズマブ（ＤＬＬ４）、デノスマブ（ＲＡＮＫＬ）、デツモマブ（Ｂリンパ腫細胞）、ドロジツマブ（ＤＲ５）、デュシギツマブ（ＩＬＧＦ２）、エクロメキシマブ（Ｄ３ガングリオシド）、エクリズマブ（Ｃ５）、エドレコロマブ（ＥｐＣＡＭ）、エロツズマブ（ＳＬＡＭＦ７）、エルシリマブ（ＩＬ－６）、エナバツ

ズマブ（ＴＷＥＡＫ受容体）、エノティクマブ（ＤＬＬ４）、エンシツキシマブ（５ＡＣ）、エピツモマブシツキセタン（エピシアリン）、エプラツズマブ（ＣＤ２２）、エルツマキソマブ（（ＨＥＲ２／ｎｅｕ、ＣＤ３））、エタンシズマブ（インテグリンαｖβ３）、ファーレツズマブ（葉酸受容体１）、ＦＢＴＡ０５（ＣＤ２０）、フィクラツズマブ（ＨＧＦ）、フィギツムマブ（ＩＧＦ－１受容体）、フランボツマブ（（ＴＹＲＰ１（糖タンパク質７５））、フレソリムマブ（ＴＧＦ－１）、ガリキシマブ（ＣＤ８０））、ガニツマブ（ＩＧＦ－Ｉ）、ゲムツズマブオゾガマイシン（ＣＤ３３）、ギレンツキシマブ（（炭酸脱水酵素９（ＣＡ－ＩＸ））、グレンバツマブベドチン（ＧＰＮＭＢ）、イブリツモマブチウキセタン（ＣＤ２０）、イクルクマブ（ＶＥＧＦＲ－１）、イゴボマブ（ＣＡ－１２５）、ＩＭＡＢ３６２（ＣＬＤＮ１８．２）、イムガツズマブ（ＥＧＦＲ）、インダツキシマブラヴタンシン（ＳＤＣ１）、インテツムマブ（ＣＤ５１）、イノツズマブオゾガマイシン（ＣＤ２２）、イピリムマブ（ＣＤ１５２）、イラツムマブ（（ＣＤ３０（ＴＮＦＲＳＦ８））、ラベツズマブ（ＣＥＡ）、ランブロリズマブ（ＰＤＣＤ１）、レクサツムマブ（ＴＲＡＩＬ－Ｒ２）、リンツズマブ（ＣＤ３３）、ロルボツズマブメルタンシン（ＣＤ５６）、ルカツムマブ（ＣＤ４０）、ルミリキシマブ（（ＣＤ２３（ＩｇＥ受容体））、マパツムマブ（ＴＲＡＩＬ－Ｒ１）、マルゲツキシマブ（ｃｈ４ＤＳ）、マツズマブ（ＥＧＦＲ）、ミラツズマブ（ＣＤ７４）、ミツモマブ（ＧＤ３ガングリオシド）、モガムリズマブ（ＣＣＲ４）、モクセツモマブパスドトックス（ＣＤ２２）、ナコロマブタフェナトックス（Ｃ２－４２抗原）、ナプツマブエスタフェナトックス（５Ｔ４）、ナルナツマブ（ＲＯＮ）、ナタリズマブ（インテグリンα４）、ネシツムマブ（ＥＧＦＲ）、ネスバキュマブ（アンジオポエチン２）、ニモツズマブ（ＥＧＦＲ）、ニボルマブ（ＩｇＧ４）、オカラツズマブ（ＣＤ２０）、オファツムマブ（ＣＤ２０）、オララツマブ（ＰＤＧＦ－Ｒα）、オナルツズマブ（ヒト散乱因子受容体キナーゼ））、オンツシズマブ（ＴＥＭ１）、オポルツズマブモナト（ＥｐＣＡＭ）、オレゴボマブ（ＣＡ－１２５）、オトレルツズマブ（ＣＤ３７）、パニツムマブ（ＥＧＦＲ）パンコマブ（ＭＵＣ１の腫瘍特異的グリコシル化）、パルサツズマブ（ＥＧＦＬ７）、パトリツマブ（ＨＥＲ３）、ペムツモマブ（ＭＵＣ１）、ペルツズマブ（ＨＥＲ２／ｎｅｕ）、ピディリズマブ（ＰＤ－１）、ピナツズマブベドチン（ＣＤ２２）、プリツムマブ（ビメンチン）、ラコツマブ（Ｎ－グリコリルノイラミン酸）、ラドレツマブ（フィブロネクチンエクストラドメインＢ）、ラムシルマブ（ＶＥＧＦＲ２）、リロツマブ（ＨＧＦ）、リツキシマブ（ＣＤ２０）、ロバツムマブ（ＩＧＦ－１受容体）、サマリズマブ（ＣＤ２００）、サツモマブペンデチド（ＴＡＧ－７２）、セリバンツマブ（ＥＲＢＢ３）、シブロツズマブ（ＦＡＰ）、ＳＧＮ－ＣＤ１９Ａ（ＣＤ１９）、ＳＧＮ－ＣＤ３３Ａ（ＣＤ３３）、シルツキシマブ（ＩＬ－６）、ソリトマブ（ＥｐＣＡＭ）、ソネプチズマブ（スフィンゴシン－１－リン酸）、タバルム（ＢＡＦＦ）、タカツズマブテトラキセタン（アルファフェトプロテイン）、タプリツモマブパプトックス（ＣＤ１９）、テナツモマブ（テネイシンＣ）、テプロツズマブ（ＣＤ２２１）、ＴＧＮ１４１２（ＣＤ２８）、チシリムマブ（ＣＴＬＡ－４）、チガツズマブ（ＴＲＡＩＬ－Ｒ２）、ＴＮＸ－６５０（ＩＬ－１３）、トベツマブ（ＣＤ４０ａ）、トラスツズマブ（ＨＥＲ２／ｎｅｕ）、ＴＲＢＳ０７（ＧＤ２）、トレメリムマブ（ＣＴＬＡ－４）、ツコツズマブセルモロイキン（ＥｐＣＡＭ）、ウブリツキシマブ（ＭＳ４Ａ）、ウレルマブ（４－１ＢＢ）、バンデタニブ（ＶＥＧＦ）、バンチツマブ（Ｆｒｉｚｚｌｅｄ受容体）、ボロキシマブ（インテグリンα５β１）、ボルセツズマブマフォドチン（ＣＤ７０）、ボツムマブ（腫瘍抗原ＣＴＡＡ１６．８８）、ザルツムマブ（ＥＧＦＲ）、ザノリムマブ（ＣＤ４）、及びザツキシマブ（ＨＥＲ１）が挙げられる。

【０２６４】

抗体の作製方法

ＡＤＣの抗体は、宿主細胞における免疫グロブリン軽鎖及び重鎖遺伝子の組換え発現によって調製され得る。例えば、抗体を組み換え発現するには、抗体の免疫グロブリン軽鎖及び重鎖をコードするＤＮＡ断片を運ぶ１つ以上の組み換え発現ベクターを宿主細胞にト

ランスフェクトし、その結果、軽鎖及び重鎖を宿主細胞内で発現させ、任意選択で宿主細胞を培養する培地に分泌させ、その培地から抗体を回収し得る。標準的な組換えＤＮＡ手法を使用して、抗体の重鎖及び軽鎖遺伝子を取得し、これらの遺伝子を組換え発現ベクターに組み込み、そのベクターを宿主細胞、例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ；Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｆｒｉｔｓｃｈ ａｎｄ Ｍａｎｉａｔｉｓ（ｅｄｓ），Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８９），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ａｕｓｕｂｅｌ，Ｆ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，１９８９）に、及び米国特許第４，８１６，３９７号に記載される宿主細胞に、導入する。

【０２６５】

一実施形態では、Ｆｃバリアント抗体は、それらのＦｃドメインの変化を除いて、それらの野生型同等物と類似している。このようなＦｃバリアント抗体をコードする核酸を生成するために、野生型抗体のＦｃドメインまたはＦｃドメインの一部（「野生型Ｆｃドメイン」と呼ばれる）をコードするＤＮＡ断片を合成し、これを慣用的な突然変異誘発技術を使用して本明細書に記載のように抗体を生成する突然変異誘発のテンプレートとして使用してもよく；あるいは、抗体をコードするＤＮＡ断片を直接合成してもよい。

【０２６６】

野生型ＦｃドメインをコードするｄｓＤＮＡ断片が得られたら、これらのＤＮＡ断片を標準的な組換えＤＮＡ技術によってさらに操作して、例えば、定常領域遺伝子を全長抗体鎖遺伝子に変換してもよい。これらの操作では、ＣＨをコードするＤＮＡ断片は、抗体可変領域または可塑性のリンカーなどの別のタンパク質をコードする別のＤＮＡ断片に機能的に連結される。この文脈で使用される「作動可能に連結された」という用語は、２つのＤＮＡ断片によってコードされるアミノ酸配列がインフレームに留まるように、２つのＤＮＡ断片が結合されることを意味するものとする。

【０２６７】

Ｆｃバリアント抗体を発現させるために、上記のように得られた部分的または完全長の軽鎖及び重鎖をコードするＤＮＡを、遺伝子が転写及び翻訳制御配列に作動可能に連結されるように発現ベクターに挿入する。この文脈において、「作動可能に連結された」という用語は、ベクター内の転写及び翻訳制御配列が抗体遺伝子の転写及び翻訳を調節するという意図された機能を果たすように、抗体遺伝子がベクターに連結されることを意味することを意図する。この発現ベクター及び発現制御配列は、使用される発現宿主細胞と適合するように選択される。バリアント抗体の軽鎖遺伝子及びこの抗体の重鎖遺伝子は、別々のベクターに挿入してもよいし、またはより典型的には、両方の遺伝子は、同じ発現ベクターに挿入される。

【０２６８】

この抗体遺伝子は、標準的な方法（例えば、この抗体遺伝子断片及びベクターの相補的制限酵素認識部位のライゲーション、または制限酵素認識部位が存在しない場合には、平滑末端ライゲーション）により、発現ベクターに挿入される。バリアントＦｃドメイン配列を挿入する前に、発現ベクターはすでに抗体可変領域配列が含んでいてもよい。さらに、または代わりに、組換え発現ベクターは、宿主細胞からの抗体鎖の分泌を促進するシグナルペプチドをコードしてもよい。抗体鎖遺伝子は、シグナルペプチドが抗体鎖遺伝子のアミノ末端にインフレームで連結されるようにベクターにクローニングしてもよい。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチドまたは異種シグナルペプチド（すなわち、非免疫グロブリンタンパク質からのシグナルペプチド）であってもよい。

【０２６９】

抗体鎖遺伝子に加えて、組換え発現ベクターは、宿主細胞内での抗体鎖遺伝子の発現を制御する調節配列を保有する。「制御性配列」という用語は、プロモーター、エンハンサー、及び抗体鎖遺伝子の転写または翻訳を制御する、他の発現制御要素（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含むものとする。かかる制御性配列は、例えば、Ｇｏｅｄｄｅｌ，

Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ：Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １８５（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．，１９９０）に記載されている。調節性配列の選択を含む発現ベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択、所望のタンパク質の発現レベルなどのような要因に依存し得ることが当業者によって理解されるであろう。哺乳類宿主細胞発現に適切な調節性配列としては、哺乳類細胞において高レベルのタンパク質発現を誘導するウイルスエレメント、例えば、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）（ＣＭＶプロモーター／エンハンサーなど）、サルウイルス４０（ＳＶ４０）（ＳＶ４０プロモーター／エンハンサーなど）、アデノウイルス（例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター（ＡｄＭＬＰ））、及びポリオーマに由来するプロモーター及び／またはエンハンサーなどが挙げられる。ウイルス調節エレメント及びその配列のさらなる説明については、例えば、米国特許第５，１６８，０６２号（Ｓｔｉｎｓｋｉによる）、米国特許第４，５１０，２４５号（Ｂｅｌｌら、による）、及び米国特許第４，９６８，６１５号（Ｓｃｈａｆｆｎｅｒら、による）を参照のこと。

【０２７０】

抗体鎖遺伝子及び調節配列に加えて、組み換え発現ベクターは、追加の配列、例えば、宿主細胞内でのベクターの複製を調節する配列（例えば、複製起点）及び選択マーカー遺伝子を、保持し得る。選択マーカー遺伝子は、ベクターを導入した宿主細胞の選択を促進する（例えば、米国特許第４，３９９，２１６号、同第４，６３４，６６５号、及び同第５，１７９，０１７号（すべてＡｘｅｌらに対する）を参照のこと）。例えば、典型的には、選択マーカー遺伝子は、ベクターを導入した宿主細胞に、Ｇ４１８、ピューロマイシン、ブラスチシジン、ハイグロマイシン、またはメトトレキサートなどの薬物に対する耐性を付与する。適切な選択マーカー遺伝子としては、ジヒドロ葉酸還元酵素（ＤＨＦＲ）遺伝子（メトトレキサート選択／増殖を伴うＤＨＦＲ－宿主細胞での使用のため）、及びｎｅｏ遺伝子（Ｇ４１８選択用）が挙げられる。軽鎖及び重鎖を発現させるには、重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクター（複数可）を、標準的な技術によって宿主細胞にトランスフェクトする。「トランスフェクション」という用語のさまざまな形式は、エレクトロポレーション、リポフェクション法、リン酸カルシウム沈殿法、ＤＥＡＥ－デキストラントランスフェクション法など、原核生物または真核生物の宿主細胞に外来ＤＮＡを導入するために一般的に使用される広範な種々の技術を包含することを意図している。

【０２７１】

抗体は原核生物または真核生物の宿主細胞のいずれかで発現することが可能である。特定の実施形態では、抗体の発現は、適切に折り畳まれ、免疫学的に活性な抗体の最適な分泌のために、真核細胞、例えば、哺乳動物宿主細胞において行われる。組換え抗体を発現するための例示的な哺乳動物宿主細胞としては、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ細胞）（Ｕｒｌａｕｂ及びＣｈａｓｉｎ，１９８０，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４２１６－４２２０に記載され、例えば、Ｋａｕｆｍａｎ及びＳｈａｒｐ，１９８２，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５９：６０１－６２１に記載されるように、ＤＨＦＲ選択マーカーとともに用いられる、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞を含む）、ＮＳ０骨髄腫細胞、ＣＯＳ細胞、２９３細胞及びＳＰ２／０細胞が挙げられる。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターが哺乳類の宿主細胞に導入される場合、宿主細胞内での抗体の発現または宿主細胞が増殖する培養培地への抗体の分泌を可能にするのに十分な期間、宿主細胞を培養することによって抗体が産生される。抗体は、標準的なタンパク質精製方法を使用して培養培地から回収され得る。宿主細胞はまた、Ｆａｂ断片またはｓｃＦｖ分子など、インタクトな抗体の一部を産生するために使用してもよい。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、ＡＤＣの抗体は二機能性抗体であってもよい。一方の重鎖及び一方の軽鎖が一方の抗原に特異的であり、他方の重鎖及び軽鎖が第２の抗原に特異的である、このような抗体は、標準的な化学架橋法によって抗体を二次抗体に架橋することによって産生され得る。二機能性抗体は、二機能性抗体をコードするように操作された核酸

を発現させることによっても作製され得る。
【０２７３】
特定の実施形態では、二重特異性抗体、すなわち、同じ結合部位を使用して１つの抗原と第２の無関係な抗原に結合する抗体は、軽鎖及び／または重鎖ＣＤＲ内のアミノ酸残基を変異させることによって産生され得る。例示的な第２の抗原としては、炎症誘発性サイトカイン（例えば、リンホトキシン、インターフェロン－γ、またはインターロイキン－１など）が挙げられる。二重特異性抗体は、例えば、抗原結合部位の周囲のアミノ酸残基を変異させることによって産生され得る（例えば、Ｂｏｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｓｃｉｅｎｃｅ３２３：１６１０－１６１４を参照のこと）。二重機能性抗体は、二重特異性抗体をコードするように操作された核酸を発現させることによって作製され得る。
【０２７４】
抗体はまた、化学合成によって生成されてもよい（例えば、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第２版、１９８４ Ｔｈｅ Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，Ｉｌｌ．に記載されている方法によって）。抗体は、無細胞プラットフォームを使用して生成することもできる（例えば、Ｃｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉａ Ｎｏ．２，２００１（Ｒｏｃｈｅｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ）を参照のこと）。
【０２７５】
Ｆｃ融合タンパク質の組換え発現のための方法は、Ｆｌａｎａｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．３７８：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓに記載される。
【０２７６】
抗体が組換え発現によって一旦産生されると、それは、免疫グロブリン分子の精製のための当該技術分野で公知である任意の方法によって、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、親和性、特にプロテインＡまたはプロテインＧ選択後の抗原の親和性による、及びサイズ排除クロマトグラフィによる）、遠心分離、溶解度差によって、またはタンパク質の精製のための任意の他の標準的な技術によって精製され得る。
【０２７７】
一旦、単離されれば、抗体は、必要に応じて、例えば、高速液体クロマトグラフィー（例えば、Ｆｉｓｈｅｒ，Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ Ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ａｎｄｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｗｏｒｋ ａｎｄ Ｂｕｒｄｏｎ，ｅｄｓ．，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８０）を参照）によって、またはＳｕｐｅｒｄｅｘ（商標）７５カラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ ＡＢ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ）でのゲル濾過クロマトグラフィーによって、さらに精製され得る。
【０２７８】
抗体の一般的な調製方法
当該技術分野で公知の様々な手順を、例えば、Ｂ７－Ｈ３、腫瘍関連抗原もしくは他の標的などの所与の標的に対する、あるいはその誘導体、断片、類似体相同体またはオーソログに対するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の産生に使用し得る。（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｈａｒｌｏｗ Ｅ，及びＬａｎｅ Ｄ，１９８８，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹを参照のこと）。
【０２７９】
抗体は、主に免疫血清のＩｇＧ画分を提供するプロテインＡまたはプロテインＧを使用したアフィニティークロマトグラフィーなどの周知の技術によって精製され得る。続いて、または代わりに、求められる免疫グロブリンの標的である特異的抗原、またはそのエピ

トープをカラムに固定化して、免疫親和性クロマトグラフィーによって免疫特異的抗体を精製してもよい。免疫グロブリンの精製については、例えば、Ｄ．Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎ（Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｔｉｓｔ、Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｔｉｓｔ，Ｉｎｃ．発行、Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｔｉｓｔ，Ｉｎｃ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ ＰＡ，Ｖｏｌ．１４，Ｎｏ．８（Ａｐｒｉｌ １７，２０００），ｐｐ．２５－２８）によって論じられている。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される実施形態で使用され得る抗体は、モノクローナル抗体である。モノクローナル抗体は、例えば、本明細書に提供される実施例に記載の手順を使用することによって生成される。抗体は、例えば、表面上に高レベルの所定の標的を発現する細胞トランスフェクタントの組み合わせでＢＡＬＢ／ｃマウスを免疫化することによっても生成される。次に、骨髄腫／Ｂ細胞融合から生じるハイブリドーマは、選択された標的に対する反応性についてスクリーニングされる。

【０２８１】

モノクローナル抗体は、例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）によって記載されるものなどのハイブリドーマ方法を使用して調製される。ハイブリドーマ方法において、マウス、ハムスター、または他の適切な宿主動物は、典型的に、免疫付与剤で免疫付与され、この免疫付与剤に特異的に結合する抗体を産生するか、または産生し得るリンパ球を誘発する。代替的に、リンパ球は、インビトロで免疫化され得る。

【０２８２】

免疫化剤は、典型的には、タンパク質抗原、その断片、またはその融合タンパク質を含む。一般に、ヒト起源の細胞が所望される場合に抹消血リンパ球が使用されるか、または非ヒト哺乳類起源が所望される場合に脾臓細胞もしくはリンパ節細胞が使用されるかのいずれかである。次いで、ポリエチレングリコール等の適した融剤を用いてリンパ球を不死化細胞株と融合させ、ハイブリドーマ細胞を形成させる（Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，（１９８６）ｐｐ．５９－１０３）。不死化細胞株は、通常、形質転換された哺乳類細胞、特に齧歯類、ウシ、及びヒト起源の骨髄腫細胞である。通常、ラットまたはマウスの骨髄腫細胞株を使用する。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、非融合の不死化細胞の成長または生存を阻害する１つ以上の物質を含む、適した培養培地中で培養され得る。例えば、親細胞が酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴまたはＨＰＲＴ）を欠いている場合、ハイブリドーマのための培養培地は、典型的には、ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジン（「ＨＡＴ培地」）を含み、それらの物質は、ＨＧＰＲＴ欠損細胞の増殖を防止する。

【０２８３】

好ましい不死化細胞株は、効率的に融合し、選択された抗体生成細胞による安定した高レベルの抗体発現を支持し、ＨＡＴ培地などの培地に感受性であるものである。より好ましい不死化細胞株は、マウス骨髄腫株であり、それらは例えば、Ｓａｌｋ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃｅｌｌ Ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ Ｃｅｎｔｅｒ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ａｎｄ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖｉｒｇｉｎｉａ．から入手され得る。モノクローナル抗体の産生については、またヒト骨髄腫及びマウス－ヒトヘテロ骨髄腫細胞株も説明されている（Ｋｏｚｂｏｒ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）；Ｂｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，（１９８７）ｐｐ．５１－６３）を参照のこと）。

【０２８４】

ハイブリドーマ細胞が培養される培養培地は、抗原に対して指向されたモノクローナル抗体の存在についてアッセイされ得る。好ましくは、ハイブリドーマ細胞によって産生さ

れるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降によって、またはインビトロ結合アッセイ、例えば、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）もしくは酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によって決定される。かかる技術及びアッセイは、当業者に公知である。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えば、スキャッチャード分析（Ｍｕｎｓｏｎ ａｎｄ Ｐｏｌｌａｒｄ，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１０７：２２０（１９８０））によって決定され得る。さらに、モノクローナル抗体の治療的応用においては、標的抗原に対して高度の特異性及び高い結合親和性を有する抗体を同定することが重要である。

【０２８５】

所望のハイブリドーマ細胞が特定された後、クローンは、限界希釈手順によってサブクローニングされ、標準的な方法によって増殖され得る（Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，（１９８６）ｐｐ．５９－１０３を参照のこと）。この目的に適した培養培地としては、例えば、ダルベッコ変法イーグル培地及びＲＰＭＩ－１６４０培地が挙げられる。代替的には、ハイブリドーマ細胞は、哺乳類における腹水として生体内で生育してもよい。

【０２８６】

サブクローンにより分泌されるモノクローナル抗体は、例えば、タンパク質Ａ－セファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、または親和性クロマトグラフィー等により従来の免疫グロブリン精製手順により培養培地または腹水流体から単離または精製され得る。

【０２８７】

モノクローナル抗体は、米国特許第４，８１６，５６７号に記載されるもの等の組み換えＤＮＡ法により製造されてもよい。モノクローナル抗体をコードするＤＮＡは、従来の手順を用いて（例えば、マウス抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合し得るオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより）容易に単離及び配列決定され得る。ハイブリドーマ細胞は、かかるＤＮＡの好ましい供給源としての機能を果たす。一旦単離されると、ＤＮＡは、発現ベクター中に置かれてもよく、次にシミアンＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、またはそうでなければ免疫グロブリンタンパク質を産生しない骨髄腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトされ、組み換え宿主細胞におけるモノクローナル抗体の合成を得る。ＤＮＡはまた、例えば、ヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード配列を、相同性マウス配列の代わりに用いることによるか（米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ ３６８，８１２－１３（１９９４）を参照のこと）、または非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全てもしくは一部を免疫グロブリンコード配列に共有結合することにより修飾されてもよい。そのような非免疫グロブリンポリペプチドを、抗体の定常ドメインの代わりに用いてもよいし、または抗体の１つの抗原結合部位の可変ドメインの代わりに用いて、キメラ二価抗体を創出してもよい。

【０２８８】

本明細書に開示される実施形態で使用され得るモノクローナル抗体としては、ヒト化抗体またはヒト抗体が挙げられる。これらの抗体は、投与された免疫グロブリンに対してヒトによる免疫応答を引き起こすことなく、ヒトへの投与に適している。抗体のヒト化型は、ヒト免疫グロブリンの配列から主に構成され、非ヒト免疫グロブリン由来の最小限の配列を含有する、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖、またはそれらの断片（例えばＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、または抗体の他の抗原結合部分配列など）である。ヒト化は、Ｗｉｎｔｅｒ及び共同研究者（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－１５３６（１９８８））の方法に従って、齧歯類ＣＤＲまたはＣＤＲ配列をヒト抗体の対応する配列に置換することによって行われる。（米国特許第５，２２５，５３９号も参照のこと）。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのＦｖ

フレームワーク残基は、対応する非ヒト残基により置き換えられる。ヒト化抗体はまた、例えば、レシピエント抗体にも、移入された（ｉｍｐｏｒｔｅｄ）ＣＤＲまたはフレームワーク配列にも見出されない残基を含んでもよい。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの全てを実質的に含み、ここで、ＣＤＲ領域の全てまたは実質的に全ては、非ヒト免疫グロブリンのＣＤＲ領域に対応し、フレームワーク領域の全てまたは実質的に全ては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のフレームワーク領域である。ヒト化抗体は、任意選択で、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部分、典型的にヒト免疫グロブリンの定常領域も含む（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，１９８６；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．，２：５９３－５９６（１９９２））。

【０２８９】

完全ヒト抗体は、ＣＤＲを含む軽鎖と重鎖の両方の全配列がヒト遺伝子に由来する抗体分子である。このような抗体は、本明細書では「ヒト抗体」または「完全ヒト抗体」と呼ばれる。モノクローナル抗体は、トリオーマ技術を使用して調製され得る；ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術（Ｋｏｚｂｏｒ，ｅｔ ａｌ．，１９８３ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｏｄａｙ ４：７２を参照のこと）；及びモノクローナル抗体を産生するＥＢＶハイブリドーマ技術（Ｃｏｌｅ，ｅｔ ａｌ．，１９８５ ：ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ ＡＮＤ ＣＡＮＣＥＲ ＴＨＥＲＡＰＹ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．７７－９６を参照のこと）。モノクローナル抗体を利用してもよく、ヒトハイブリドーマを使用することによって産生しても（Ｃｏｔｅ，ｅｔ ａｌ．，１９８３．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８０：２０２６－２０３０を参照のこと）、またはヒトＢ細胞をエプスタインバーウイルスでインビトロで形質転換することによって産生してもよい（Ｃｏｌｅ，ｅｔ ａｌ．，１９８５ Ｉｎ：ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ ＡＮＤ ＣＡＮＣＥＲ ＴＨＥＲＡＰＹ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．７７－９６を参照のこと）。

【０２９０】

さらに、ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリーなど、追加の技術を使用して産生してもよい（Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ及びＷｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１（１９９１）；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１（１９９１）を参照のこと）。同様に、ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座をトランスジェニック動物、例えば、内因性免疫グロブリン遺伝子が部分的または完全に不活性化されたマウスに導入することによって作製され得る。チャレンジの際に、遺伝子再配置、アセンブリ、及び抗体レパートリーを含む全ての点でヒトにおいて見られるものと非常に類似するヒト抗体産生が観察される。このアプローチは、例えば、米国特許第５，５４５，８０７号；同第５，５４５，８０６号；同第５，５６９，８２５号；同第５，６２５，１２６号；同第５，６３３，４２５号；同第５，６６１，０１６号、及びＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０，７７９－７８３（１９９２）；Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６８ ８５６－８５９（１９９４）；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ ３６８，８１２－１３（１９９４）；Ｆｉｓｈｗｉｌｄ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １４，８４５－５１（１９９６）；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １４，８２６（１９９６）；ａｎｄ Ｌｏｎｂｅｒｇ ａｎｄ Ｈｕｓｚａｒ，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３ ６５－９３（１９９５）に記載されている。

【０２９１】

さらに、抗原によるチャレンジに反応して動物の内因性抗体ではなく、完全なヒト抗体を産生するように改変されているトランスジェニック非ヒト動物を使用して、ヒト抗体をさらに産生してもよい。（ＰＣＴ公開ＷＯ９４／０２６０２を参照のこと）。非ヒト宿主の重鎖及び軽鎖の免疫グロブリンをコードする内因性遺伝子は無力化され、ヒト重鎖及び軽鎖の免疫グロブリンをコードする活性遺伝子座が宿主のゲノムに挿入される。ヒト遺伝子は、例えば、必要なヒトＤＮＡセグメントを含む酵母人工染色体を使用して組み込まれ

る。次いで、所望の修飾をすべて提供する動物を、修飾の完全な相補体よりも少ない中間トランスジェニック動物を交配することによって子孫として得る。このような非ヒト動物の例は、ＰＣＴ公開ＷＯ９６／３３７３５及びＷＯ９６／３４０９６に開示されているＸｅｎｏｍｏｕｓｅ（商標）と呼ばれるマウスである。この動物は、完全ヒト免疫グロブリンを分泌するＢ細胞を産生する。抗体は、例えば、ポリクローナル抗体の調製物として、目的の免疫原による免疫化後に動物から直接得てもよいし、あるいはモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマなどの動物由来の不死化Ｂ細胞から得てもよい。さらに、ヒト可変領域を有する免疫グロブリンをコードする遺伝子を回収及び発現させて抗体を直接得てもよく、またはさらに修飾して、例えば一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）分子などの抗体の類似体を得てもよい。

【０２９２】

内因性免疫グロブリン重鎖の発現を欠く、マウスとして例示される非ヒト宿主を作製する方法の例は、米国特許第５，９３９，５９８号に開示されている。これは、胚性幹細胞中の少なくとも１つの内因性重鎖遺伝子座からＪセグメント遺伝子を欠失させて、その遺伝子座の再配置を防ぎ、かつ再配置された免疫グロブリン重鎖遺伝子座の転写物の形成を防ぐことを含む方法であって、この欠失は、選択マーカーをコードする遺伝子を含む標的化ベクターによって行われること；及び、胚性幹細胞から、体細胞及び生殖細胞に選択マーカーをコードする遺伝子が含まれるトランスジェニックマウスを作製することを含む方法によって得てもよい。

【０２９３】

ヒト抗体などの目的の抗体を生産するための１つの方法は、米国特許第５，９１６，７７１号に開示されている。この方法は、重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターを培養中の１つの哺乳動物宿主細胞に導入すること、軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターを別の哺乳動物宿主細胞に導入すること、及び２つの細胞を融合してハイブリドーマ細胞を形成することを含む。ハイブリッド細胞は重鎖と軽鎖を含む抗体を発現する。

【０２９４】

この手順のさらなる改良として、免疫原上の臨床的に関連するエピトープを同定する方法、及び関連するエピトープに高い親和性で特異的に結合する抗体を選択するための相関法が、米国特許出願公開第２００３／００９２１２号に開示されている。

【０２９５】

抗体は、上記の一本鎖抗体をコードするＤＮＡセグメントを含むベクターによって発現してもよい。

【０２９６】

これらとしては、ベクター、リポソーム、裸のＤＮＡ、アジュバント補助ＤＮＡ、遺伝子銃、カテーテルなどが挙げられる。ベクターには、標的化部分（例えば、細胞表面受容体に対するリガンド）及び核酸結合部分（例えば、ポリリシン）を有するＷＯ９３／６４７０１号に記載されているような化学コンジュゲート、ウイルスベクター（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡのウイルスベクター）、標的部分（例えば、標的細胞に特異的な抗体）及び核酸結合部分（例えば、プロタミン）、プラスミド、ファージなどを含む融合タンパク質である米国特許第７，１８６，６９７号に記載されているような融合タンパク質が挙げられる。ベクターは、染色体ベクター、非染色体ベクター、または合成ベクターであってもよい。

【０２９７】

好ましいベクターとしては、ウイルスベクター、融合タンパク質、及び化学コンジュゲートが挙げられる。レトロウイルスベクターとしては、モロニーマウス白血病ウイルスが挙げられる。ＤＮＡウイルスベクターが好ましい。これらのベクターとしては、ポックスベクター、例えば、オルトポックスまたはアビポックスベクター、ヘルペスウイルスベクター、例えば、単純ヘルペスＩ型ウイルス（ＨＳＶ）ベクター（Ｇｅｌｌｅｒ，ＡＩ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ，６４：４８７（１９９５）；Ｌｉｍ，Ｆ．，ｅｔ

al.,in DNA Cloning:Mammalian Systems,D.Glover,Ed.(Oxford Univ. Press,Oxford England)(1995);Geller,A.I.et al.,Proc Natl.Acad.Sci.:U.S.A.90:7603(1993);Geller,A.I.,et al.,Proc Natl.Acad.Sci USA 87:1149(1990),Adenovirus Vectors(LeGal LaSalle et al.,Science,259:988(1993);Davidson,et al.,Nat.Genet 3:219(1993);Yang,et al.,J.Virol.69:2004(1995)and Adeno-associated Virus Vectorsを参照のこと(Kaplitt,M.G.et al.,Nat.Genet.8:148(1994)を参照のこと)。

【0298】

ポックスウイルスベクターは遺伝子を細胞の細胞質に導入する。アビポックスウイルスベクターは、核酸の短期的な発現のみをもたらす。アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、及び単純ヘルペスウイルス(HSV)ベクターは、核酸を神経細胞に導入するのに好ましい。アデノウイルスベクターは、アデノ随伴ウイルス(約4ヶ月)よりも発現期間が短く(約2ヶ月)、HSVベクターよりも短くなる。選択される特定のベクターは、標的細胞及び治療される状態によって異なる。導入は、標準的な技術、例えば、感染、トランスフェクション、形質導入または形質転換によって行ってもよい。遺伝子導入の様式の例としては、例えば、裸のDNA、$CaPO_4$沈殿、DEAEデキストラン、エレクトロポレーション、プロトプラスト融合、リポフェクション、細胞マイクロインジェクション、及びウイルスベクターが挙げられる。

【0299】

ベクターは、基本的に任意の所望の標的細胞を標的とするために使用され得る。例えば、定位注射を使用して、ベクター(例えば、アデノウイルス、HSV)を所望の位置に導いてもよい。さらに、粒子は、SynchroMed Infusion Systemなどのミニポンプ注入システムを使用する脳室内(icv)注入によって送達され得る。対流と呼ばれるバルクフローに基づく方法も、大きな分子を脳の広範囲の領域に送達するのに効果的であることが証明されており、ベクターを標的細胞に送達するのに有用であり得る。(Bobo et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:2076-2080(1994);Morrison et al.,Am.J.Physiol.266:292-305(1994)を参照のこと)。使用できる他の方法としては、カテーテル、静脈内、非経口、腹腔内及び皮下注射、及び経口または他の適切な投与経路が挙げられ得る。

【0300】

二重特異性抗体は、少なくとも2つの異なるエピトープに対する結合特異性を有する抗体である。この場合、結合特異性の1つは、B7-H3またはその任意の断片などの標的に対するものである。第2の結合標的は他の抗原であり、有利には細胞表面タンパク質または受容体または受容体サブユニットである。

【0301】

二重特異性抗体を作製するための多くの方法は、当該技術分野で公知である。伝統的には、二重特異性抗体の組み換え産生は、2つの免疫グロブリン重鎖/軽鎖対の共発現に基づくものであり、ここで、2つの重鎖は、異なる特異性を有する(Milstein and Cuello,Nature,305:537-539(1983))。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖のランダム分類のおかげで、これらのハイブリドーマ(クアドローマ)により、10個の異なる抗体分子の潜在的混合物が産生され、それらのうち1つのみが正しい二重特異性構造を有する。正しい分子の精製は、通常、親和性クロマトグラフィー工程によって達成される。同様の手技が、1993年5月13日公開のWO93/08829、及びTraunecker et al.,EMBO J.,10:3655-3659(1991)に開示されている。

【０３０２】
本明細書に開示される実施形態で使用され得る二重特異性抗体及び／または一価抗体は、２０１１年８月１６日に出願された出願ＷＯ２０１２／０２３０５３に開示される技術を含む、当該分野で認められた様々な技術のいずれかを使用して作製することができ、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ＷＯ２０１２／０２３０５３に記載された方法は、ヒト免疫グロブリンと構造が同一である二重特異性抗体を生成する。このタイプの分子は、固有の重鎖ポリペプチドの２コピー、定常カッパドメインに融合した第１の軽鎖可変領域、及び定常ラムダドメインに融合した第２の軽鎖可変領域から構成される。各結合部位は、重鎖と軽鎖の両方が寄与する異なる抗原特異性を示す。軽鎖可変領域は、ラムダまたはカッパファミリーのものであってもよく、好ましくは、それぞれラムダ定常ドメイン及びカッパ定常ドメインに融合される。これは、非天然ポリペプチド結合の生成を避けるために好ましい。しかし、第１の特異性についてはカッパ軽鎖可変ドメインを定常ラムダドメインに融合させ、第２の特異性についてはラムダ軽鎖可変ドメインを定常カッパドメインに融合させることによって、本明細書に開示される実施形態で使用され得る二重特異性抗体を取得することも可能である。ＷＯ２０１２／０２３０５３号に記載されている二重特異性抗体は、ＩｇＧκλ抗体または「κλボディ」と呼ばれ、新しい完全ヒト二重特異性ＩｇＧフォーマットである。このκλボディ形式により、標準モノクローナル抗体と区別できない特性を有する標準ＩｇＧ分子と区別できない二重特異性抗体のアフィニティー精製が可能になるので、以前の形式と比較して有利である。

【０３０３】
この方法の重要なステップは、同じ重鎖可変ドメインを共有し、異なる抗原特異性を有する２つの抗体Ｆｖ領域（それぞれ可変軽鎖及び可変重鎖ドメインで構成される）を同定することである。モノクローナル抗体及びその断片を生成するための多くの方法が記載されている。（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｈａｒｌｏｗ Ｅ，ａｎｄ Ｌａｎｅ Ｄ，１９８８，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹを参照）。完全ヒト抗体とは、ＣＤＲ１及び２を含む軽鎖と重鎖の両方の配列がヒト遺伝子に由来する抗体分子である。ＣＤＲ３領域はヒト由来のものであってもよく、合成手段によって設計されたものであってもよい。このような抗体は、本明細書では「ヒト抗体」または「完全ヒト抗体」と呼ばれる。ヒトモノクローナル抗体は、トリオーマ技術を使用して調製され得る；ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術（Ｋｏｚｂｏｒ，ｅｔ ａｌ．，１９８３ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｔｏｄａｙ ４：７２を参照のこと）；及びヒトモノクローナル抗体を産生するＥＢＶハイブリドーマ技術（Ｃｏｌｅ，ｅｔ ａｌ．，１９８５ Ｉｎ：ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ ＡＮＤ ＣＡＮＣＥＲ ＴＨＥＲＡＰＹ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．７７－９６を参照のこと）。ヒトモノクローナル抗体を利用してもよく、ヒトハイブリドーマを使用することによって（Ｃｏｔｅ，ｅｔ ａｌ．，１９８３．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８０：２０２６－２０３０）、またはインビトロでヒトＢ細胞をエプスタイン・バーウイルスで形質転換することによって（Ｃｏｌｅ，ｅｔ ａｌ．，１９８５ Ｉｎ：ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ ＡＮＤ ＣＡＮＣＥＲ ＴＨＥＲＡＰＹ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．７７－９６）それを産生してもよい。

【０３０４】
モノクローナル抗体は、例えば、標的抗原またはその免疫原性断片、誘導体もしくはバリアントで動物を免疫化することによって生成される。あるいは、標的抗原をコードする核酸分子を含むベクターでトランスフェクトした細胞で動物を免疫し、標的抗原が発現され、トランスフェクトされた細胞の表面と会合するようにする。異種の非ヒト動物を作製するための様々な適切な技術が当該技術分野で周知である。例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第６，０７５，１８１号及び同第６，１５０，５８４号を参照のこと。

【０３０５】
あるいは、抗体は、標的抗原に結合する抗体または抗原結合ドメイン配列を含むライブラリーをスクリーニングすることによって得られる。このライブラリーは、例えば、アセンブルしたファージ粒子の表面上に発現されるバクテリオファージコートタンパク質及びファージ粒子内に含まれるコード化ＤＮＡ配列へのタンパク質またはペプチド融合物としてバクテリオファージ内で調製される（すなわち、「ファージディスプレイライブラリー」）。
【０３０６】
次に、骨髄腫／Ｂ細胞融合から生じるハイブリドーマを、標的抗原に対する反応性についてスクリーニングする。モノクローナル抗体は、例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）によって記載されるものなどのハイブリドーマ方法を使用して調製される。ハイブリドーマ方法において、マウス、ハムスター、または他の適切な宿主動物は、典型的に、免疫付与剤で免疫付与され、この免疫付与剤に特異的に結合する抗体を産生するか、または産生し得るリンパ球を誘発する。代替的に、リンパ球は、インビトロで免疫化され得る。
【０３０７】
厳密には不可能ではないが、同じ重鎖可変ドメインを持つが、異なる抗原に対する異なる抗体を偶然に同定する可能性は非常に低い。実際、ほとんどの場合、重鎖は抗原結合表面に大きく寄与しており、配列において最も変化しやすいものでもある。特に重鎖上のＣＤＲ３は、配列、長さ、構造において最も多様なＣＤＲである。したがって、異なる抗原に特異的な２つの抗体は、ほぼ常に異なる重鎖可変ドメインを保持する。
【０３０８】
米国特許出願第９，９２６，３８２号に開示された方法は、この制限を克服し、重鎖可変ドメインがすべてのライブラリーメンバーで同じであり、これによって、多様性が軽鎖可変ドメインに限定される抗体ライブラリーを使用することにより、同じ重鎖可変ドメインを有する抗体の単離を非常に容易にする。このようなライブラリーは、例えば、米国特許第８，９２１，２８１号及び国際公開第２０１１／０８４２５５号に記載されており、それぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれる。ただし、軽鎖可変ドメインは、重鎖可変ドメインと併せて発現されるので、両方のドメインが抗原結合に寄与し得る。このプロセスをさらに促進するために、同じ重鎖可変ドメインと、多様なラムダ可変軽鎖またはカッパ可変軽鎖のいずれかを含む抗体ライブラリーを、異なる抗原に対する抗体のインビトロ選択に並行して使用し得る。このアプローチにより、共通の重鎖を有し、一方がラムダ軽鎖可変ドメインを有し、もう一方がカッパ軽鎖可変ドメインを有する（完全な免疫グロブリン形式で二重特異性抗体を生成するための構築ブロックとして使用できる）２つの抗体の識別が可能になる。本明細書に開示される実施形態で使用され得る二重特異性抗体は、異なるアイソタイプであることが可能であり、それらのＦｃ部分は、異なるＦｃ受容体への結合特性を変更するために改変され、このようにして抗体のエフェクター機能及びその薬物動態特性が改変され得る。Ｆｃ部分の改変には数多くの方法が記載されており、本明細書に開示される実施形態で使用できる抗体に適用可能である。（例えば、Ｓｔｒｏｈｌ，ＷＲ Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２００９（６）：６８５－９１；米国特許第６，５２８，６２４号；２００９年１月９日出願のＰＣＴ／ＵＳ２００９／０１９１１９９を参照のこと）。
【０３０９】
共通の重鎖及び２つの異なる軽鎖は、単一細胞内に同時発現され、本明細書に開示される実施形態で使用され得る二重特異性抗体のアセンブリが可能になる。すべてのポリペプチドが同じレベルで発現され、同様にうまくアセンブルされて免疫グロブリン分子を形成する場合、単一特異性（同じ軽鎖）と二重特異性（２つの異なる軽鎖）の比率は、５０％になるはずである。ただし、異なる軽鎖は異なるレベルで発現されるか、及び／または同じ効率でアセンブルしない可能性が高い。したがって、異なるポリペプチドの相対的な発現を調節する手段を、それらの固有の発現特性または共通の重鎖とアセンブルする異なる

傾向を補償するために使用する。この調節は、プロモーターの強度、さまざまな効率を特徴とする内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）の使用、または転写レベルもしくは翻訳レベルで作用し得、さらにｍＲＮＡの安定性にも作用する他のタイプの調節エレメントの使用によって達成され得る。異なる強度の異なるプロモーターとしては、ＣＭＶ（最初期サイトメガロウイルスウイルスプロモーター）；ＥＦ１－１α（ヒト伸長因子１αサブユニットプロモーター）；Ｕｂｃ（ヒトユビキチンＣプロモーター）；ＳＶ４０（シミアンウイルス４０プロモーター）が挙げられる。哺乳類及びウイルス起源のさまざまなＩＲＥＳも記載されている。（例えば、Ｈｅｌｌｅｎ　ＣＵ及びＳａｒｎｏｗ　Ｐ．Ｇｅｎｅｓ　Ｄｅｖ　２００１　１５：１５９３－６１２を参照）。これらのＩＲＥＳは、その長さとリボソームの補充効率が大きく異なる場合がある。さらに、ＩＲＥＳの複数のコピーを導入することで、活性をさらに調整することが可能である（Ｓｔｅｐｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．２０００　Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　９７：１５３６－１５４１）。発現の調節は、一方または他方の軽鎖を発現する個々の遺伝子のコピー数を増加させ、それによってそれらの相対的な発現を改変する細胞の複数の連続トランスフェクションによって達成され得る。本明細書に提供される実施例によって、異なる鎖の相対的発現を制御することが、二重特異性抗体のアセンブリ及び全体の収量を最大化するために重要であることが実証される。

【０３１０】

重鎖と２つの軽鎖の共発現により、細胞培養上清中に３つの異なる抗体の混合物が生成される：すなわち、２つの単一特異性二価抗体と１つの二重特異性二価抗体である。後者は、目的の分子を得るために混合物から精製する必要がある。本明細書に記載の方法は、ＣａｐｔｕｒｅＳｅｌｅｃｔ　Ｆａｂ　Ｋａｐｐａ及びＣａｐｔｕｒｅＳｅｌｅｃｔ　Ｆａｂ　Ｌａｍｂｄａアフィニティマトリックス（ＢＡＣ　ＢＶ，Ｈｏｌｌａｎｄ）などのカッパまたはラムダ軽鎖定常ドメインと特異的に相互作用するアフィニティクロマトグラフィー媒体を使用することにより、この精製手順を大幅に容易にする。この多段階アフィニティークロマトグラフィー精製アプローチは効率的であり、本明細書に開示される実施形態で使用され得る抗体に一般に適用可能である。これは、抗体混合物を発現するクアドローマまたは他の細胞株に由来する二重特異性抗体ごとに開発及び最適化する必要がある特異的精製方法とは顕著に対照的である。実際、混合物中の異なる抗体の生化学的特性が類似している場合、イオン交換クロマトグラフィーなどの標準的なクロマトグラフィー技術を使用したそれらの分離は困難であるか、まったく不可能である可能性がある。

【０３１１】

他の適切な精製方法としては、米国特許出願公開第２０１３／０３１７２００号に開示されている方法があり、その内容は全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【０３１２】

二重特異性抗体を生成する他の実施形態では、所望の結合特異性（抗体－抗原複合部位）を有する、抗体可変ドメインは、免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合され得る。好ましくは、融合とは、ヒンジ、ＣＨ２、及びＣＨ３領域の少なくとも一部を含む、免疫グロブリン重鎖定常ドメインとの融合である。融合のうちの少なくとも１つに存在する軽鎖結合に必要な部位を含む、第１の重鎖定常領域（ＣＨ１）を有することが好ましい。免疫グロブリン重鎖融合、及び所望される場合、免疫グロブリン軽鎖をコードするＤＮＡを、別個の発現ベクターに挿入し、適切な宿主生物に同時トランスフェクトする。二重特異性抗体の生成のさらなる詳細については、例えば、Ｓｕｒｅｓｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，１２１：２１０（１９８６）を参照のこと。

【０３１３】

ＷＯ９６／２７０１１に記載の別のアプローチに従い、一対の抗体分子間の界面は、組み換え細胞培養物から回収されるヘテロ二量体の割合を最大化するように操作してもよい。好ましい界面は、抗体定常ドメインのＣＨ３領域の少なくとも一部を含む。この方法では、第１の抗体分子の界面由来の１つ以上の小さいアミノ酸側鎖を、より大きい側鎖（例えば、チロシンまたはトリプトファン）で置き換える。大きいアミノ酸側鎖をより小さい

アミノ酸側鎖（例えば、アラニンまたはトレオニン）で置き換えることによって、大きい側鎖（複数可）と同一または同様のサイズの補償「空洞」が第２の抗体分子の界面上に作製される。これにより、ホモ二量体等の他の望ましくない最終産物よりもヘテロ二量体の収率を増大させるための機構が提供される。

【０３１４】

二重特異性抗体を抗体断片から生成するための技法は、文献において説明されている。例えば、二重特異性抗体は、化学結合を使用して調製され得る。産生された二重特異性抗体は、酵素の選択的固定化用の薬剤として使用され得る。

【０３１５】

二重特異性抗体断片を組換え細胞培養物から直接作製及び単離するための様々な技法についても記載されている。例えば、二重特異性抗体は、ロイシンジッパーを使用して産生されている。Ｋｏｓｔｅｌｎｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２）。Ｆｏｓ及びＪｕｎタンパク質由来のロイシンジッパーペプチドを、遺伝子融合により２つの異なる抗体のＦａｂ’部分に連結した。抗体ホモ二量体をヒンジ領域で還元して単量体を形成し、その後、再酸化して抗体ヘテロ二量体を形成した。この方法はまた、抗体ホモ二量体の産生にも利用され得る。Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－６４４８（１９９３）により記載される「ダイアボディ」技術は、二重特異性抗体断片を作製するための代替的機序を提供している。断片は、同じ鎖上の２つのドメイン間の対合を可能にするには短すぎるリンカーによって軽鎖可変ドメイン（V_L）に連結された重鎖可変ドメイン（V_H）を含む。したがって、１つの断片のV_H及びV_Lドメインが別の断片の相補的V_L及びV_Hドメインと対合させられ、それにより２つの抗原結合部位が形成される。一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体を使用して二重特異性抗体断片を作製するための別の戦略も報告されている。Ｓｅｅ，Ｇｒｕｂｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２：５３６８（１９９４）を参照のこと。

【０３１６】

３つ以上の原子価を有する抗体が企図される。例えば、三重特異性抗体が調製され得る。Ｔｕｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０（１９９１）。

【０３１７】

例示的な二重特異性抗体は、２つの異なるエピトープに結合し得、そのうちの少なくとも１つは、本明細書に開示される実施形態で使用され得るタンパク質抗原に由来する。あるいは、免疫グロブリン分子の抗抗原性アームは、特定の抗原を発現する細胞に対する細胞防御機序に集中するために、白血球上の誘発性分子、例えば、Ｔ細胞受容体分子（例えば、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ２８、またはＢ７）、またはＩｇＧのＦｃ受容体（ＦｃγＲ）、例えば、例えばＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、及びＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）に結合するアームと組み合せてもよい。二重特異性抗体は、特定の抗原を発現する細胞に細胞傷害性薬剤を指向させるためにも使用されしてもよい。これらの抗体は、抗原結合アーム、及び細胞傷害性剤または放射性核種キレート剤、例えば、ＥＯＴＵＢＥ、ＤＰＴＡ、ＤＯＴＡ、またはＴＥＴＡに結合するアームを有する。目的の別の二重特異性抗体は、本明細書に記載されるタンパク質抗原に結合し、さらに組織因子（ＴＦ）に結合する。

【０３１８】

ヘテロコンジュゲート抗体もまた、本開示の範囲内である。ヘテロコンジュゲート抗体は、共有結合した２つの抗体から構成される。かかる抗体は、例えば、望ましくない細胞に対して免疫系細胞を標的とするために（米国特許第４，６７６，９８０号を参照）、及びＨＩＶ感染を治療するために（ＷＯ９１／００３６０；ＷＯ９２／２００３７３；欧州特許０３０８９号）提案されている。架橋剤を必要とするものを含む、合成タンパク質化学を使用して、抗体がインビトロで調製され得ることが想定される。例えば、免疫毒素は、ジスルフィド交換反応を使用しても、またはチオエーテル結合の形成によっても構築され得る。この目的に好適な試薬の例としては、イミノチオレート及びメチル－４－メルカ

プトブチルイミデート、ならびに、例えば米国特許第４，６７６，９８０号に開示のものが挙げられる。

【０３１９】

例えば、がん及び／または異常なＢ７－Ｈ３発現及び／または活動に関連する他の疾患及び障害の治療における抗体の有効性を高めるために、エフェクター機能に関して本明細書に開示される実施形態で使用され得る抗体を修飾することが望ましい場合がある。例えば、システイン残基（複数可）をＦｃ領域に導入してもよく、それによりこの領域における鎖間ジスルフィド結合形成を可能にする。このように生成されたホモ二量体抗体は、改善された内部移行能力、及び／または増大した補体媒介性細胞殺滅及び抗体依存性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）を有し得る。（Ｃａｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ Ｍｅｄ．，１７６：１１９１－１１９５（１９９２）及びＳｈｏｐｅｓ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４８：２９１８－２９２２（１９９２）を参照のこと）。あるいは、二重Ｆｃ領域を有する抗体を操作し得、それにより、増強された補体溶解及びＡＤＣＣ能力を有し得る。（Ｓｔｅｖｅｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，３：２１９－２３０（１９８９）を参照のこと）。

【０３２０】

コンジュゲートした抗体

本開示はまた、毒素（例えば、細菌、真菌、植物、もしくは動物起源の酵素的に活性な毒素、もしくはその断片）、または放射性同位体（すなわち、放射性コンジュゲート）等の細胞毒性薬にコンジュゲートされる、抗体、またはその抗原結合断片を含む、コンジュゲートされた抗体（本明細書では免疫コンジュゲートとも称される）にも関与する。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、毒素は微小管阻害剤またはその誘導体である。いくつかの実施形態では、毒素はドラスタチンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態では、毒素は、オーリスタチンＥ、オーリスタチンＦ、ＡＦＰ、ＭＭＡＦ、ＭＭＡＥ、ＭＭＡＤ、ＤＭＡＦ、またはＤＭＡＥである。いくつかの実施形態では、毒素は、メイタンシノイドまたはメイタンシノイド誘導体である。いくつかの実施形態では、毒素は、ＤＭ１またはＤＭ４である。いくつかの実施形態では、毒素は、核酸損傷性毒素である。いくつかの実施形態では、毒素は、デュオカルマイシンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態では、毒素は、カリケアマイシンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態では、薬剤は、ピロロベンゾジアゼピンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態では、薬剤は、エキサテカンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態では、薬剤は、アマニチンまたはその誘導体である。

【０３２２】

使用され得る酵素的に活性な毒素及びそれらの断片としては、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素Ａ鎖（緑膿菌由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、シナアブラギリ（Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉ）タンパク質、ジアンチンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ（Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａ）タンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、ツルレイシ（ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ）阻害剤、クルシン、クロチン、サボンソウ（ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）阻害剤、ゲロニン、マイトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、及びトリコテセンが挙げられる。様々な放射性核種が放射性コンジュゲート抗体の産生に利用可能である。例としては、^{212}Ｂｉ、^{131}Ｉ、^{131}Ｉｎ、^{90}Ｙ、及び^{186}Ｒｅが挙げられる。

【０３２３】

抗体と細胞毒性薬とのコンジュゲートは、様々な二官能性タンパク質カップリング剤、例えば、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオール）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（アジプイミド酸ジメチルＨＣＬ等）、活性エステル（スベリン酸ジスクシンイミジル等）、アルデヒド（グルタルアルデヒド等）、ビス－アジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジ

アミン等）、ビス－ジアゾニウム誘導体（ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミン等）、ジイソシアン酸塩（２，６－ジイソシアン酸トルエン等）、及びビス－活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン等）を使用して作製され得る。例えば、リシン免疫毒素は、Ｖｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：１０９８（１９８７）に記載されるように調製され得る。炭素－１４で標識された１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、放射性ヌクレオチドの抗体へのコンジュゲートのための例示的なキレート剤である（ＷＯ９４／１１０２６を参照のこと）。

【０３２４】

当業者であれば、本明細書に開示された実施形態で使用され得る、結果として得られる抗体に、多種多様な可能な部分を結合できることが分かるであろう（例えば、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる、“Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｖａｃｃｉｎｅｓ”，Ｃｏｎｔｒｉｂｕｔｉｏｎｓ ｔｏ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊ．Ｍ．Ｃｒｕｓｅ ａｎｄ Ｒ．Ｅ．Ｌｅｗｉｓ，Ｊｒ（ｅｄｓ），Ｃａｒｇｅｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，（１９８９）を参照のこと）。

【０３２５】

抗体と他の部分がそれぞれの活性を保持している限り、２つの分子を結合する任意の化学反応によってカップリングが達成され得る。この結合には、共有結合、親和性結合、インターカレーション、配位結合、及び複合体形成などの多くの化学機構が含まれ得る。しかしながら、好ましい結合は共有結合である。共有結合は、既存の側鎖の直接縮合によって、または外部の架橋分子の組み込みによって達成され得る。多くの二価または多価結合剤は、本開示の抗体などのタンパク質分子を他の分子に結合させるのに有用である。例えば、代表的なカップリング剤としては、チオエステル、カルボジイミド、スクシンイミドエステル、ジイソシアネート、グルタルアルデヒド、ジアゾベンゼン及びヘキサメチレンジアミンなどの有機化合物が挙げられる。この列挙は、当該技術分野で公知の様々なクラスのカップリング剤を網羅することを意図したものではなく、より一般的なカップリング剤の例である。（Ｋｉｌｌｅｎ及びＬｉｎｄｓｔｒｏｍ，Ｊｏｕｒ． Ｉｍｍｕｎ．１３３：１３３５－２５４９（１９８４）；Ｊａｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ６２：１８５－２１６（１９８２）；ａｎｄ Ｖｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：１０９８（１９８７）を参照のこと。

【０３２６】

適切なリンカーは文献に記載されている。（例えば、ＭＢＳ（Ｍ－マレイミドベンゾイル－ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）の使用を記載しているＲａｍａｋｒｉｓｈｎａｎ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４４：２０１－２０８（１９８４）を参照）。オリゴペプチドリンカーを介して抗体に結合したハロゲン化アセチルヒドラジド誘導体の使用を記載している米国特許第５，０３０，７１９号も参照のこと。特に好ましいリンカーとしては、以下が挙げられる：（ｉ）ＥＤＣ（１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、（ｉｉ）ＳＭＰＴ（４－スクシンイミジルオキシカルボニル－α－メチル－α－（２－ピリジルジチオ）－トルエン（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍ．Ｃｏ．、カタログ番号２１５５８Ｇ）、（ｉｉｉ）ＳＰＤＰ（スクシンイミジル－６［３－（２－ピリジルジチオ）プロピオンアミド］ヘキサノエート（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍ．Ｃｏ．、カタログ番号２１６５１Ｇ）、（ｉｖ）スルホ－ＬＣ－ＳＰＤＰ（スルホスクシンイミジル６［３－（２－ピリジルジチオ）プロピオンアミド］ヘキサノエート（Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍ．Ｃｏ． カタログ番号２１６５－Ｇ）；及び（ｖ）ＥＤＣにコンジュゲートしたスルホ－ＮＨＳ（Ｎ－ヒドロキシスルホ－スクシンイミド：Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍ．Ｃｏ．，カタログ番号２４５１０）（ＥＤＣに対してコンジュゲートされている）。

【０３２７】

上記のリンカーには、異なる属性を有する構成要素が含まれているため、異なる物理化学的特性を有するコンジュゲートが得られる。例えば、カルボン酸アルキルのスルホ－Ｎ

ＨＳエステルは、芳香族カルボン酸のスルホ－ＮＨＳエステルよりも安定である。ＮＨＳ－エステルを含むリンカーは、スルホ－ＮＨＳエステルよりも溶解性が低い。さらに、リンカーＳＭＰＴには立体的に阻害されたジスルフィド結合が含まれており、安定性が増したコンジュゲートを形成し得る。ジスルフィド結合は一般に、他の結合よりも安定性が低く、これはジスルフィド結合がインビトロで切断され、利用できるコンジュゲートが少なくなるからである。特に、スルホ－ＮＨＳは、カルボジイミドカップリングの安定性を高め得る。カルボジイミドカップリング（ＥＤＣなど）をスルホ－ＮＨＳと組み合わせて使用すると、カルボジイミドカップリング反応単独よりも加水分解に耐性であるエステルが形成される。

【０３２８】

本明細書で開示される抗体はまた、イムノリポソームとしても製剤化されてもよい。抗体を含むリポソームは、Ｅｐｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：３６８８（１９８５）；Ｈｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４０３０（１９８０）；ならびに米国特許第４，４８５，０４５号及び４，５４４，５４５号に記載されるような任意の適切な方法によって調製され得る。循環時間が向上したリポソームが、米国特許第５，０１３，５５６号に開示されている。

【０３２９】

特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール、及びＰＥＧ誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物を用いた逆相蒸発法により生成され得る。リポソームは、所定の細孔サイズのフィルターを通して押し出されて、所望の直径を有するリポソームが得られる。本開示の抗体のＦａｂ’断片は、Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２５７：２８６－２８８（１９８２）に記載のようにリポソームに対して、ジスルフィド交換反応を介して、コンジュゲートされ得る。

【０３３０】

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の使用

本開示に従った治療物質の投与は、製剤に組み込まれて、伝達、送達、耐性などを改善する、適切な担体、賦形剤、及び他の薬剤とともに投与されることが理解されるであろう。多くの適切な製剤は、すべての製薬化学者に公知の処方集：Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１５ｔｈ ｅｄ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９７５））（特に、その中の、Ｂｌａｕｇ，Ｓｅｙｍｏｕｒの第８７章）に見いだすことができる。これらの製剤としては、例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、油、脂質、小胞を含む脂質（カチオン性またはアニオン性）（例えば、Ｌｉｐｏｆｅｃｔｉｎ（商標））、ＤＮＡコンジュゲート、無水吸収ペースト、水中油型及び油中水型のエマルション、エマルションカーボワックス（さまざまな分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル、及びカーボワックスを含有する半固体混合物が挙げられる。製剤中の有効成分が製剤によって不活性化されず、製剤が生理学的に適合性があり、投与経路に許容できる場合には、前述の混合物のいずれも本開示による治療及び治療に適切であり得る。また、Ｂａｌｄｒｉｃｋ Ｐ．「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ：ｔｈｅ ｎｅｅｄ ｆｏｒ ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ ｇｕｉｄａｎｃｅ（医薬品添加剤開発：前臨床ガイダンスの必要性）」Ｒｅｇｕｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３２（２）：２１０－８（２０００），Ｗａｎｇ Ｗ．“Ｌｙｏｐｈｉｌｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｓｏｌｉｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ．” Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．２０３（１－２）：１－６０（２０００），Ｃｈａｒｍａｎ ＷＮ “Ｌｉｐｉｄｓ，ｌｉｐｏｐｈｉｌｉｃ ｄｒｕｇｓ，ａｎｄ ｏｒａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ－ｓｏｍｅ ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｃｏｎｃｅｐｔｓ．” Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ．８９（８）：９６７－７８（２０００），Ｐｏｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．「Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ

ｆｏｒ ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ（非経口製剤用賦形剤の概要）」ＰＤＡ Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ Ｔｅｃｈｎｏｌ．５２：２３８－３１１（１９９８）、及びその中の引用を、製薬化学者に周知の製剤、賦形剤及び担体に関する追加情報については、参照のこと。

【０３３１】

本開示のコンジュゲートを含む本開示の治療製剤は、例えば、非限定的な例として、白血病、リンパ腫、乳癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、神経膠腫、肺及び気管支癌、結腸直腸癌、膵臓癌、食道癌、肝臓癌、膀胱癌、腎臓及び腎盂癌、口腔及び咽頭癌、子宮体癌、及び／または黒色腫などのがんに関連する症状を治療または緩和するために使用される。本開示はまた、がんに関連する症状を治療または緩和する方法も提供する。治療計画には、例えば標準的な方法を使用して、対象、例えばがんに罹患している（またはがんを発症する危険性がある）ヒト患者を特定することが含まれ得る。

【０３３２】

本開示の治療製剤は、Ｂ７－Ｈ３を認識し、任意選択で第２の標的を認識する本開示のコンジュゲートを含み、自己免疫疾患及び／または炎症性疾患、例えば、Ｂ細胞媒介性自己免疫疾患及び／または炎症性疾患、非限定的な例として、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ（ＲＡ）、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、ワルデンシュトレーム高ガンマグロブリン血症、シェーグレン症候群、多発性硬化症（ＭＳ）、及び／またはループス腎炎に関連する症状を治療または緩和するために使用され得る。

【０３３３】

治療の有効性は、特定の免疫関連障害を診断または治療するための任意の適切な方法と関連して判定され得る。免疫関連障害の１つ以上の症状が軽減されるということは、コンジュゲートが臨床上の利益をもたらすことを示している。

【０３３４】

Ｂ７－Ｈ３、腫瘍関連抗原または他の抗原などの標的に対するコンジュゲートは、これらの標的の局在化及び／または定量に関する方法、例えば、適切な生理学的試料内のこれらの標的のレベルの測定に、診断方法での使用に、タンパク質の画像化での使用に、などに使用され得る。例えば、抗体由来の抗原結合ドメインを含む、これらの標的のいずれかに特異的なコンジュゲート、またはその誘導体、断片、類似体もしくは相同体は、薬理学的に活性な化合物（以下「治療薬」と呼ぶ）として利用され得る。

【０３３５】

本開示のコンジュゲートは、免疫親和性、クロマトグラフィー、または免疫沈降などの標準的な技術を使用して特定の標的を単離するために使用され得る。本開示のコンジュゲートは、臨床試験手順の一部として、例えば所与の治療計画の有効性を決定するために、組織内のタンパク質レベルをモニタリングするために診断的に使用され得る。検出は、抗体を検出可能な物質とカップリングさせる（すなわち、物理的に連結させる）ことによって促進され得る。検出可能な物質の例としては、様々な酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、及び放射性物質が挙げられる。適切な酵素の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが挙げられる；適切な補欠分子族の複合体の例としては、ストレプトアビジン／ビオチン及びアビジン／ビオチンが挙げられる；適切な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシルまたはフィコエリトリンが挙げられる；発光物質の例としては、ルミノールが挙げられる；生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンが挙げられ、ならびに適切な放射性物質の例としては、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓ、または^{3}Ｈが挙げられる。

【０３３６】

本開示のコンジュゲートは、治療剤として使用され得る。このような薬剤は、通常、対象における所定の標的の異常な発現または活性化に関連する疾患または病状の治療または予防に使用される。コンジュゲート調製物、好ましくはその標的抗原に対して高い特異性

及び高い親和性を有するものは対象に投与され、一般に標的との結合により効果を有するであろう。コンジュゲートの投与は、標的のシグナル伝達機能を無効にするか、または阻害するか、または妨害する場合がある。コンジュゲートの投与は、標的とそれが自然に結合する内因性リガンドとの結合を無効にするか、または阻害するか、または妨害する場合がある。

【０３３７】

本開示のコンジュゲートの治療有効量は、一般に、治療目的を達成するために必要な量に関する。上で述べたように、これは抗体とその標的抗原の間の結合相互作用である場合があり、場合によっては標的の機能及び／または抗体にコンジュゲートした活性物質の効果を妨害する。投与に必要な量はさらに、その特異的抗原に対する抗体の結合親和性及び／または活性剤の効力に依存し、また投与された抗体が、それが投与される他の対象の自由体積から枯渇する速度にも依存する。本開示のコンジュゲートの治療上有効な用量の一般的な範囲は、非限定的な例として、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重～約５０ｍｇ／ｋｇ体重であり得る。一般的な投与頻度は、例えば、１日２回から週１回までの範囲であり得る。

【０３３８】

本開示のコンジュゲートは、様々な疾患及び障害の治療のために、医薬組成物の形態で投与してもよい。このような組成物の調製に関わる原理及び考慮事項、ならびに成分の選択に関するガイダンスは、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ Ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ １９ｔｈ ｅｄ．（Ａｌｆｏｎｓｏ Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄｉｔｏｒｓ）Ｍａｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：１９９５；Ｄｒｕｇ Ａｂｓｏｒｐｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ：Ｃｏｎｃｅｐｔｓ，Ｐｏｓｓｉｂｉｌｉｔｉｅｓ，Ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎｓ，Ａｎｄ Ｔｒｅｎｄｓ，Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｌａｎｇｈｏｒｎｅ，Ｐａ．，１９９４；及びＰｅｐｔｉｄｅ Ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ（Ａｄｖａｎｃｅｓ Ｉｎ Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｖｏｌ．４），１９９１，Ｍ．Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに示される。

【０３３９】

製剤はまた、治療されている特定の適応症に対する必要に応じて、２つ以上の活性化合物、好ましくは相互に悪影響を及ぼさない相補的活性を有する化合物を含有してもよい。あるいは、または加えて、この組成物は、その機能を向上する薬剤、例えば、細胞毒性薬、サイトカイン、化学療法剤、または成長阻害剤などを含み得る。かかる分子は、適切には、意図される目的のために有効な量で組み合わせて存在する。

【０３４０】

活性成分は、例えば、液滴形成技法または界面重合によって調製されるマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン－マイクロカプセル及びポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセル中に、それぞれ、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中に、またはマクロエマルジョンにも封入されてもよい。

【０３４１】

インビボ投与のために使用されるべき製剤は、好ましくは無菌である。これは、滅菌濾過膜を介する濾過によって容易に達成される。

【０３４２】

徐放性調製物も調製され得る。持続放出調製物の適切な例としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、これらのマトリックスは、成形物品、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許番号３，７７３，９１９）、Ｌ－グルタミン酸とγエチル－Ｌ－グルタミン酸エステルのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えば、ＬＵＰＲＯＮ ＤＥＰＯＴ（商標）（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構

成される注射用ミクロスフェア）、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。エチレン－酢酸ビニル及び乳酸－グリコール酸などのポリマーが１００日間にわたる分子の放出を可能にする一方で、ある特定のヒドロゲルは、より短い期間にわたってタンパク質を放出する。

【０３４３】

本開示によるコンジュゲートは、試料中の所与の標的（またはそのタンパク質断片）の存在を検出するための薬剤として使用してもよい。いくつかの実施形態では、コンジュゲートには検出可能な標識を含む。抗体はポリクローナルであってもよく、より好ましくはモノクローナルであってもよい。インタクトな抗体またはその断片（例えば、Ｆａｂ，ｓｃＦｖ，ｏｒ　Ｆ（ａｂ）２）を使用してもよい。「生体試料」という用語は、対象から単離された組織、細胞及び体液、ならびに対象内に存在する組織、細胞及び体液を含むことを意図する。したがって、「生体試料」という用語の使用には、血液、及び血清、血漿、またはリンパ液を含む血液の一部または成分が含まれる。すなわち、本開示の検出方法は、インビトロ及びインビボでの生物学的試料中の分析対象ｍＲＮＡ、タンパク質、またはゲノムＤＮＡの検出に使用し得る。例えば、分析物ｍＲＮＡを検出するためのインビトロ技術には、ノーザンハイブリダイゼーション及びインサイチューハイブリダイゼーションが挙げられる。分析対象タンパク質を検出するためのインビトロ技術としては、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、ウェスタンブロット、免疫沈降、及び免疫蛍光が挙げられる。検体ゲノムＤＮＡを検出するためのインビトロ技術には、サザンハイブリダイゼーションが挙げられる。イムノアッセイを実施するための手順は、例えば“ＥＬＩＳＡ：Ｔｈｅｏｒｙ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ：Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ”，Ｖｏｌ．４２，Ｊ．Ｒ．Ｃｒｏｗｔｈｅｒ（Ｅｄ．）Ｈｕｍａｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，１９９５；“Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙ”，Ｅ．Ｄｉａｍａｎｄｉｓ　ａｎｄ　Ｔ．Ｃｈｒｉｓｔｏｐｏｕｌｕｓ，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，１９９６；及び“Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ａｎｄ　Ｔｈｅｏｒｙ　ｏｆ　Ｅｎｚｙｍｅ　Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙｓ”，Ｐ．Ｔｉｊｓｓｅｎ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ，１９８５に記載される。さらに、分析対象タンパク質を検出するためのインビボ技術としては、標識された抗分析物コンジュゲートを対象に導入することが含まれる。例えば、抗体は放射性マーカーで標識することができ、対象におけるその存在及び位置は、標準的な画像技術によって検出され得る。

【０３４４】

医薬組成物

特定の態様では、本開示の化合物、薬物コンジュゲート、または標的薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が本明細書に提供される。

抗体－薬物コンジュゲートは、組成物を調製する任意の適切な方法を使用して、活性薬剤を対象の標的細胞に転送し、対象を治療するために使用され得る。いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の抗体薬物コンジュゲートを含む組成物（例えば、医薬組成物）に関する。

本開示の組成物及び方法は、それを必要とする個体を治療するために利用され得る。特定の実施形態では、個体とは、ヒトなどの哺乳動物、または非ヒト哺乳動物である。ヒト等の動物に投与される場合、組成物または化合物は、好ましくは、例えば本開示の化合物及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物として投与される。薬学的に許容される担体は、当該技術分野において周知であり、これには、例えば、水もしくは生理学的緩衝食塩水などの水溶液、またはグリコール、グリセロール、オリーブ油などの油、または注射可能な有機エステルなどの、他の溶媒もしくはビヒクルが挙げられる。好ましい実施形態では、そのような薬学的組成物がヒト投与、特に侵襲的投与経路（すなわち、上皮性関門を通る輸送または拡散を回避する注射または移植などの経路）用である場合、水溶液は発熱物質を含まないか、または実質的に発熱物質を含まない。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすため、または１つ以上の細胞、組織もしくは臓器を選択的に標的とす

るために選択され得る。薬学的組成物は、再構成のための凍結乾燥物、粉末、溶液、注射などの投与単位形態であってもよい。

【０３４５】

薬学的に許容される担体は、例えば、本開示の化合物などの化合物の安定化、溶解度の増加、または吸収の増加に作用する生理学的に許容される薬剤を含み得る。そのような生理学的に許容される薬剤としては、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸またはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは賦形剤が挙げられる。生理学的に許容される薬剤を含む薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物または薬学的組成物は、自己乳化性薬物送達システムであっても、自己微細乳化性薬物送達システムであってもよい。薬学的組成物（調製物）は、リポソームまたは他のポリマーマトリックスであってもよく、これらは例えば本開示の化合物をその中に組み込むことができる。例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは、比較的簡単に作成及び投与される、非毒性であり、生理学的に許容され、かつ代謝可能な担体である。

【０３４６】

本明細書において、「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症がなく、合理的なベネフィット／リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適したそれらの化合物、材料、組成物、及び／または投薬形態を指すために用いられる。

【０３４７】

医薬組成物（調製物）は、多くの投与経路のいずれかによって対象に投与し得る。例えば、化合物を滅菌水に単純に溶解または懸濁してもよい。適切な投与経路及びそれに適切な組成物の詳細は、例えば、米国特許第６，１１０，９７３号、同第５，７６３，４９３号、同第５，７３１，０００号、同第５，５４１，２３１号、同第５，４２７，７９８号、同第５，３５８，９７０号、及び同第４，１７２，８９６号、ならびにそこに引用されている特許に見出すことができる。

【０３４８】

製剤は、単位投与形態で都合良く提供されてもよく、薬学の分野における任意の適切な方法によって調製されてもよい。単回投与剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療される宿主、特定の投与方法に応じて変化する。単一剤形を生成するための担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、概して治療作用を生成する化合物の量となる。一般に、１００パーセントのうち、この量は、有効成分の約１パーセント～約９９パーセント、好ましくは約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの範囲である。

【０３４９】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本開示の化合物などの活性組成物を、担体及び任意選択で、１つ以上の副成分と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、本開示の化合物を、液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて、産物を成形することによって調製される。

【０３５０】

本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口で投与される」という語句は、通常注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、これには、限定するものではないが、静脈内、眼内（例えば、硝子体内）、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内の注射及び注入を含む。非経口投与に適した薬学的組成物は、１つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水性または非水性溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または使用直前に滅菌注射用溶液もしくは分散液に再構成可能な滅菌粉末と組み合わせた１つ以上の活性化合物を含み、これらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を対象レシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含有していてもよい。

【０３５１】

本開示の薬学的組成物に使用可能な適切な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルなどが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合は必要な粒径の維持によって、また界面活性剤の使用によって維持され得る。

【０３５２】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントを含んでもよい。微生物の活動の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの包含によって確実となり得る。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含めることも望ましい場合がある。さらに、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることにより、注射可能な医薬形態の長期吸収がもたらされ得る。

【０３５３】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、難水溶性である結晶性または非晶質の液体懸濁液を使用することにより達成できる。その場合、薬物の吸収速度は溶解速度に依存し、次に溶解速度は結晶サイズと結晶形に依存する場合がある。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延された吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することにより達成される。

【０３５４】

注射用デポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で対象の化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより作られる。薬物のポリマーに対する比率、及び使用する特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御し得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能製剤は、生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入させることによっても調製される。

【０３５５】

本開示の方法で使用するために、活性化合物は、それ自体で、または例えば０．１～９９．５％（より好ましくは０．５～９０％）の有効成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する薬学的組成物として与えられ得る。

【０３５６】

導入方法は、再充填可能なデバイスによって提供されても、または生分解性のデバイスによって提供されてもよい。タンパク質性（ｐｒｏｔｅｉｎａｃｅｏｕｓ）バイオ医薬品を含む薬物の制御送達のために、近年、様々な徐放性高分子デバイスが開発され、インビボで試験されている。生分解性ポリマーと非分解性ポリマーの両方を含む様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を使用して、特定の標的部位で化合物を徐放性にするためのインプラントを形成し得る。

【０３５７】

薬学的組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者に対し毒性を有さずに、特定の患者、組成物、及び投与様式に対する所望の治療応答を達成するのに有効である、有効成分の量を得るように変化し得る。

【０３５８】

選択された投薬レベルは、用いられる特定化合物もしくは化合物の組み合わせ、またはそのエステル、塩、もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられる特定化合物（複数可）の分泌速度、治療期間、用いられる特定化合物（複数可）と併用される他の薬物、化合物、及び／もしくは材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、一般的な健康、及び以前の病歴、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む多様な因子に依存する。

【０３５９】

当該技術分野の通常の技能を有する医師または獣医は、必要な薬学的組成物の治療有効量を容易に決定及び処方し得る。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで医薬組成物または化合物の投与を開始し、そして所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることが可能である。「治療上有効な量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。概して、化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢及び病歴によって異なることは一般に理解される。有効量に影響する他の因子は、患者の状態の重症度、治療される障害、化合物の安定性、及び所望される場合は、本開示の化合物とともに投与される別の種類の治療薬を含み得るが、これらに限定されない。薬剤の複数回投与により、より大きな総用量を送達し得る。有効性及び投与量を決定する多くの方法は、当業者に公知である（参照により本明細書に組み込まれる、Ｉｓｓｅｌｂａｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９６）Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １３ ｅｄ．，１８１４－１８８２）。

【０３６０】

一般に、本開示の組成物及び方法で使用される活性化合物の適切な日用量は、治療効果を生じるために有効な最低用量である化合物の量である。そのような有効用量は、一般的に上述の因子に依存する。

【０３６１】

この治療を受ける患者は、霊長類、特にヒト、及びウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ネコ、イヌなどの他の哺乳動物、家禽、及びペット全般を含む、治療を必要としている動物であり得る。

【０３６２】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、単独で、または別の種類の治療剤と併用して投与され得る。

【０３６３】

湿潤剤、乳化剤及びラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに着色剤、放出剤（ｒｅｌｅａｓｅ ａｇｅｎｔ）、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

【０３６４】

薬学的に受容可能な抗酸化剤の例としては、以下が挙げられる：（１）アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤、（２）パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ－トコフェロールなどの脂溶性抗酸化剤及び（３）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤。

【０３６５】

組成物は、溶液または懸濁液のいずれかとして、注射可能な形態で調製され得る。注射に適した固体形態は、例えば、エマルジョンとして、またはリポソームに封入された抗体薬物コンジュゲートを用いて調製することもできる。抗体－薬物コンジュゲートは、担体を投与される対象に対して有害な抗体の産生を誘導しない任意の担体を含む、薬学的に許容される担体と組み合わせてもよい。好適な担体は典型的には、ゆっくりと代謝される巨大分子、例えばタンパク質、多糖、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリマーアミノ酸、アミノ酸コポリマー、脂質凝集体などを含む。

【０３６６】

組成物はまた、希釈剤、例えば、水、生理食塩水、グリセロール、及びエタノールを含んでもよい。補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤等、ｐＨ緩衝物質等もまたその中に存在してもよい。この組成物は注射によって非経口的に投与されてもよく、そのような注射は皮下注射または筋肉内注射のいずれかであってもよい。いくつかの実施形態では、組成物は腫瘍内に投与され得る。組成物は腫瘍に挿入（例えば、注射）されてもよい。追加の製剤は、坐剤または経口投与などの他の投与形態に適している。経口組成物は、溶液、

懸濁液、錠剤、丸薬、カプセル、または徐放性製剤として投与してもよい。

【０３６７】

組成物は、用量及び製剤に適合する方法で投与してもよい。組成物は、治療有効量の抗体薬物コンジュゲートを含むことが好ましい。投与量は、治療を受ける対象、対象の健康状態及び身体的状態、望ましい防御の程度、及びその他の関連要因に応じて変化し得る。有効成分（例えば、抗体薬物コンジュゲート）の正確な量は、医師の判断に依存し得る。例えば、治療有効量の抗体薬物コンジュゲートまたはそれを含む組成物を、がんまたは腫瘍を治療するために、そのがんまたは腫瘍に罹患している患者に投与してもよい。

【０３６８】

本開示による抗体薬物コンジュゲートまたはそれを含む組成物は、その薬学的に許容される塩の形態で投与し得る。いくつかの実施形態では、本開示による抗体薬物コンジュゲートまたはそれを含む組成物は、薬学的に許容される担体、薬学的に許容される賦形剤、及び／または薬学的に許容される添加剤とともに投与され得る。薬学的に許容される塩、賦形剤及び添加剤の有効量及び種類は、標準的な方法を使用して測定され得る（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９０を参照のこと）。

【０３６９】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の抗体薬物コンジュゲートを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるがんを治療する方法に関する。好ましい実施形態では、対象は哺乳動物である。例えば、対象は齧歯動物、ウサギ目、ネコ科、イヌ科、ブタ科、ヒツジ科、ウシ科、ウマ科、及び霊長類から選択され得る。特定の好ましい実施形態では、対象は、ヒトである。

【０３７０】

本開示のコンジュゲート（本明細書では「活性化合物」とも称する）、ならびにその誘導体、断片、類似体及び相同体は、投与に適した医薬組成物に組み込んでもよい。そのような組成物は典型的には、コンジュゲート及び薬学的に許容可能な担体を含む。本明細書において用いる場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、薬品投与に適合する任意及び全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤等を含むものとする。適切な担体は、この分野の標準参考文献であるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓの最新版に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。このような担体または希釈剤の好ましい例としては、限定するものではないが、水、生理食塩水、リンガー溶液、デキストロース溶液、及び５％ヒト血清アルブミンが挙げられる。リポソーム及び不揮発性油等の非水性ビヒクルも用いられてもよい。薬剤的活性物質のためのかかる媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性化合物と不適合性である限りを除いて、この組成物におけるその使用が企図される。補足的活性成分をまた組成物に組み込んでもよい。

【０３７１】

本開示の医薬組成物は、その意図される投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例としては、非経口投与、例えば、静脈内投与、皮内投与、及び皮下投与が挙げられる。非経口、皮内、または皮下適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含み得る：滅菌希釈剤、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒；抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール及びメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウム；エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）等のキレート剤；緩衝液、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩、ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロース等の等張性調節のための薬剤。ｐＨは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基で調整され得る。非経口調製物は、アンプル、使い捨てシリンジ、またはガラスもしくはプラスチックから作製された複数用量バイアルに封入され得る。

【０３７２】
注射用途に適切な医薬形態としては、注入可能な滅菌溶液または滅菌分散液を即時調製するための滅菌水溶液（ここでは水溶性）または分散液及び滅菌粉末が挙げられる。静脈内投与の場合、適切な担体としては、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ，Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ．Ｊ．）、またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）が挙げられる。全ての場合において、組成物は、滅菌でなければならず、容易な注射可能性が存在する程度に流体でなければならない。これは、製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されねばならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール等）、及びそれらの適切な混合物を含有する、溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティングの使用によって、分散の場合には必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサール等によって達成され得る。多くの場合、等張剤、例えば、砂糖、ポリアルコール、例えば、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含むことによって、もたらすことができる。

【０３７３】
滅菌注射液は、必要な量の活性化合物を、必要に応じて、上に列挙された成分のうちの１つまたはその組み合わせを有する適切な溶媒中に組み込み、続いて濾過滅菌することによって、調製し得る。一般に、分散液は、活性化合物を、基本的な分散媒及び上で列挙されたものからの必要とされる他の成分を含有する滅菌ビヒクル中に組み込むことによって、調製される。滅菌注射液の調製のための滅菌粉末の場合、調製方法は、活性成分に加えて、その事前に滅菌濾過された溶液からの任意の追加的な所望の成分を追加した粉末をもたらす、真空乾燥及びフリーズドライ（凍結乾燥）である。

【０３７４】
特定の実施形態では、活性化合物を、インプラント、及びマイクロカプセル封入送達系を含む放出制御製剤等の、身体からの急速な放出に対して化合物を保護する担体と共に調製する。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸等の生分解性、生体適合性ポリマーを使用してもよい。このような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。これらの材料は、Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商業的に入手してもよい。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体で感染細胞を標的としたリポソームを含む）も、薬学的に許容される担体として使用され得る。これらは、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号に記載されているような適切な方法に従って調製され得る。

【０３７５】
投与の容易性及び投薬量の均一性のために、経口または非経口組成物を単位剤形で製剤化することがとりわけ有利である。本明細書で使用される単位剤形とは、対象を治療するための単位の投薬として適した、物理的に別々の単位を指し；各単位は、必要とされる医薬担体に関連して所望の治療効果をもたらすように算出された、既定量の活性化合物を含有する。本開示の単位剤形の仕様は、活性化合物の固有の特徴及び達成されるべき特定の治療効果、ならびに個体の治療のためにかかる活性化合物を調合する当該技術分野の本質的な制限によって決定付けられ、またそれに直接依存する。

【０３７６】
医薬組成物は、投与説明書とともに容器、パック、またはディスペンサーに含められ得る。

【０３７７】
処置方法

本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、細胞においてアポトーシスを誘導する方法に使用され得る。

【０３７８】

アポトーシスの調節不全は、例えば、自己免疫障害（例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、またはシェーグレン症候群）、慢性炎症性状態（例えば、乾癬、喘息、またはクローン病）、過剰増殖性障害（例えば、乳癌、肺癌）、ウイルス感染（例えば、ヘルペス、乳頭腫、またはＨＩＶ）、ならびに他の状態、例えば、変形性関節症および動脈硬化症を含むさまざまな疾患に関与している。本明細書に記載の化合物、コンジュゲート、及び組成物は、これらの疾患のいずれかを治療または改善するために使用され得る。このような治療は、一般に、治療効果をもたらすのに十分な量の本明細書に記載の化合物、コンジュゲート、または組成物を、疾患に罹患している対象に投与することを含む。投与される化合物、コンジュゲート、または組成物の抗体の正体は、治療される疾患に依存する。したがって、抗体は、阻害が有益である細胞種で発現される細胞表面抗原に結合する必要がある。達成される治療効果はまた、治療される特定の疾患によっても異なる。特定の例において、本明細書に開示される化合物及び組成物は、単剤療法として投与された場合、疾患自体または疾患の症状を治療または改善し得る。他の例では、本明細書に開示される化合物及び組成物は、本明細書に開示される阻害剤または化合物及び組成物とともに、治療対象の疾患または疾患の症状を治療または改善する他の薬剤を含む、全体的な治療計画の一部であってもよい。本明細書に開示される化合物及び組成物に補助的に、またはそれらとともに投与され得る、特定の疾患を治療または改善するのに有用な薬剤は、当業者には明らかであろう。

【０３７９】

いかなる治療法においても絶対的な治癒が常に望ましいが、治療効果を得るために治癒を達成することは必須ではない。治療効果には、疾患の進行を停止もしくは遅らせること、治癒せずに疾患を退行させること、及び／または疾患の症状の改善もしくは進行を遅らせることが含まれ得る。統計的平均と比較した生存期間の延長及び／または生活の質の改善も、治療効果とみなされる場合がある。

【０３８０】

アポトーシスの調節不全に関与し、世界中で重大な健康上の負担となっているある特有のクラスの疾患はがんである。ある特定の実施形態では、本明細書に開示する化合物及び組成物は、がんを治療するために使用され得る。このがんは、例えば、固形腫瘍であっても、または血液系腫瘍であってもよい。本明細書に開示される化合物及び組成物で治療され得るがんとしては、限定するものではないが、膀胱癌、脳癌、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、慢性リンパ性白血病、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、ＴまたはＢ細胞起源のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、骨髄腫、口腔癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌及び脾臓癌が挙げられる。本明細書に開示する化合物及び組成物は、がんの治療に特に有益であり得る。これは、この抗体を用いて腫瘍細胞を特異的に標的とし、それにより、未結合の阻害剤の全身投与に関連し得る望ましくない副作用及び／または毒性を潜在的に回避または改善し得るからである。１つの実施形態は、固有のアポトーシスの調節不全に関与する疾患の治療方法に関し、この方法は、アポトーシスの調節不全に関与する疾患を有する対象に対して、治療効果をもたらすのに有効な量の本明細書に開示する化合物及び組成物を投与することを含み、ここで、本明細書に開示する化合物及び組成物のリガンドは、固有のアポトーシスが調節不全である細胞の細胞表面受容体に結合する。１つの実施形態は、がんの治療方法に関し、この方法は、がんを有する対象に対して、本明細書に開示する化合物及び組成物を、治療効果をもたらすのに有効な量で投与することを含み、ここで、該リガンドは、がん細胞の表面で発現される細胞表面受容体または腫瘍関連抗原に結合することが可能である。

【０３８１】

腫瘍形成性癌の文脈では、治療上の利益としては、上記で議論された効果に加えて、治

療されている癌の種類及び段階の統計的平均と比較した、腫瘍増殖の進行の停止または遅延、腫瘍増殖の退行、１つ以上の腫瘍の根絶、及び／または患者の生存率の向上も具体的には挙げられる。一実施形態では、治療されているがんは、腫瘍原性癌である。

【０３８２】

本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、治療効果を提供するために単独療法として投与してもよいし、他の化学療法剤及び／または放射線療法に対して補助的に、またはそれと併用して投与してもよい。本明細書に開示される化合物及び組成物が補助療法として利用され得る化学療法剤は、標的化されていてもよく（例えば、ＡＤＣ、プロテインキナーゼ阻害剤など）、または非標的化されていてもよい（例えば、放射性ヌクレオチド、アルキル化剤及び挿入剤などの非特異的細胞傷害性薬剤）。本明細書に開示される化合物及び組成物が補助的に投与され得る非標的化学療法剤としては、限定するものではないが、メトトレキサート、タキソール、Ｌ－アスパラギナーゼ、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、シタラビン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソウレア、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルビジン、トポテカン、ナイトロジェンマスタード、サイトキサン、エトポシド、５－フルオロウラシル、ＢＣＮＵ、イリノテカン、カンプトテシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、アスペラギナーゼ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、カリケアマイシン、及びドセタキセルが挙げられる。

【０３８３】

がんを治療するための単独療法としては効果的でない場合がある本明細書に開示される化合物及びコンジュゲートは、治療上の利益を提供するために、他の化学療法剤または放射線療法に補助的に、または併用して投与されてもよい。一実施形態は、本明細書に開示される化合物または組成物が、標準的な化学療法及び／または放射線療法に対して腫瘍細胞を感作するのに有効な量で投与される方法に関する。したがって、がんの治療の文脈において、「治療上の利益」とは、化学療法剤及び／または放射線療法をまだ開始していない患者、または既に開始したが、まだ耐性の兆候を示していない患者、または耐性の兆候を示し始めている患者のいずれかにおいて、化学療法剤及び／または放射線療法に補助的に、またはそれとともに本明細書に開示される化合物及び組成物を、化学療法及び／または放射線療法に対して腫瘍を感作させる手段として、投与することが挙げられる。

【０３８４】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の抗体薬物コンジュゲートを含み、任意選択で治療有効量の化学療法剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【０３８５】

特定の態様では、本開示の化合物、薬物コンジュゲート、標的薬物コンジュゲート、または医薬組成物のうち１つ以上を、それを必要とする対象に投与することを含む、がんを治療する方法が本明細書に提供される。

【０３８６】

特定の実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、乳癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、神経膠腫、肺癌、気管支癌、結腸直腸癌、膵臓癌、食道癌、肝臓癌、膀胱癌、腎臓癌、腎盂癌、口腔癌、咽頭癌、子宮体癌、または黒色腫から選択される。

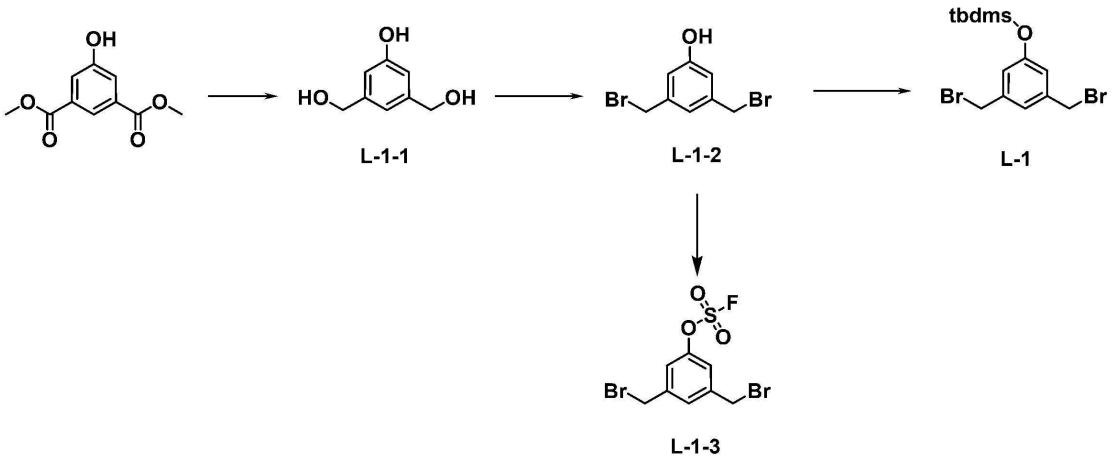
【０３８７】

さらなる態様では、本明細書では、本開示の化合物、薬物コンジュゲート、標的薬物コンジュゲート、または薬学的組成物のうちの１つ以上を、それを必要とする対象に投与することを含む、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療する方法を提供する。

【０３８８】

特定の実施形態では、この自己免疫疾患または炎症性疾患は、Ｂ細胞媒介性自己免疫疾患または炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ（ＲＡ）、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、ワルデンシュトレーム高ガンマグロブリン血症、シェーグレン症候群、多発性硬化症（ＭＳ）、またはループス腎炎から選択される。

【０３８９】
本明細書において以下では、実施例を通じて本発明の構成をより詳細に記載しているが、以下の実施例は本開示の理解を助けるためのものにすぎない。本開示の範囲はこれに限定されるものではない。さらに、特に断りのない限り、本明細書に記載の試薬、溶媒、及び出発原料は、市販業者から容易に入手され得る。
【実施例】
【０３９０】
実施例：１　化合物Ｌ－１の調製
【化１３８】



【０３９１】
化合物Ｌ－１－１の調製
ジメチル５－ヒドロキシイソフタレート（５ｇ、２３．７９ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の溶液に、ＬＡＨ（３．６ｇ、９５．１５ｍｍｏｌ）を－７８℃にて、N_2雰囲気下で滴下した。この反応混合物を室温で１７時間攪拌した。反応が完了した後、１５％ＮａＯＨ溶液（４ｍＬ）、H_2O（８ｍＬ）及びＥＡ（１００ｍＬ）を加え、次いで、その反応混合物を１時間撹拌した。その混合物を減圧下で濾過して濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－１－１を得た（３．０２ｇ、８２％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．２１（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，２Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ）
【０３９２】
化合物Ｌ－１－２の調製
化合物Ｌ－１－１（２ｇ、１２．９７ｍｍｏｌ）を、ＨＢｒ（５．０ｍＬ、３３％のＡｃＯＨ溶液）にN_2雰囲気下で溶解した。６０℃で１８時間攪拌した後、その反応物を、$NaHCO_3$溶液（ｐＨ約８）を加えてクエンチした。その後、蒸留水（５０ｍＬ）及びＥＡ（１００ｍＬ×２）を反応混合物に加えた。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－１－２を得た（２．９ｇ、８０％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．９９（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，２Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ）。
【０３９３】
化合物Ｌ－１―３の調製
化合物Ｌ－１－２（１．０ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３５ｍＬ）中の溶液に、

ＴＥＡ（０．４５ｍＬ、３．２１ｍｍｏｌ）を室温にて、N_2雰囲気下で加えた。SO_2F_2ガスを、バルーンを介して導入し、その混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、水（３０ｍＬ）を加えた。その有機層を、ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－５を得た（９４１．７ｍｇ、７３％）。

【０３９４】

化合物Ｌ－１の調製

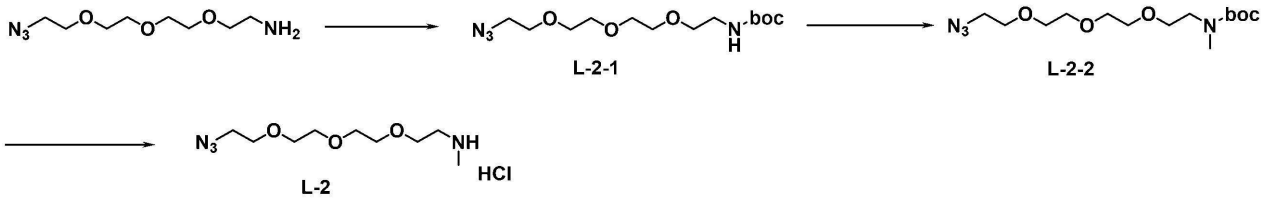
化合物Ｌ－１－２（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（３ｍＬ）中の溶液に、イミダゾール（２７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（５９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を室温にてN_2雰囲気下で加えた。１６時間撹拌した後、蒸留水（５０ｍＬ）及びＥＡ（１００ｍＬ）をその反応混合物に加えた。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－１を得た（１１０ｍｇ、７９％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．００（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，２Ｈ），４．４１（ｓ，４Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ），０．２１

【０３９５】

実施例：２　化合物Ｌ－２の調製

【化１３９】



【０３９６】

化合物Ｌ－２－１の調製

１１－アジド－３，６，９－トリオキサウンデカン－１－アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ，ＣＡＳ１３４１７９－３８－７、５．０ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）及びH_2O（２５ｍＬ）中の均一溶液を、室温にて、N_2雰囲気下、$NaHCO_3$（３．８ｇ、４５．８ｍｍｏｌ、２．０当量）及びBOC_2O（６．０ｇ、２７．５ｍｍｏｌ、１．２当量）と反応させ、その後６時間撹拌した。その反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭで抽出した（１００ｍＬ×３）。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（１％～３％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）で精製し、化合物Ｌ－２－１を無色油状物として得た（７．２ｇ、９９％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ５．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７２－３．６０（ｍ，１０Ｈ），３．９８－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．２４（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３１９（M^+＋１）。

【０３９７】

化合物Ｌ－２－２の調製

化合物Ｌ－８（２ｇ、６．２８２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下、０℃で水素化ナトリウム（３０１ｍｇ、１２．５６ｍｍｏｌ、６０％）を加えた。１０分後、ヨードメタン（３．９ｍＬ、６２．８２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、同じ温度で加えた。その反応物を３時間室温にて、N_2雰囲気下で撹拌した。反応が完了した後

、その反応混合物を２ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（５００ｍＬ×３）で抽出した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物Ｌ－２－２（３．３ｇ、定量的）を黄色の油として生成し、それをさらに精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ３．７０－３．６２（ｍ，１２Ｈ），３．４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０３９８】

化合物Ｌ－２の調製

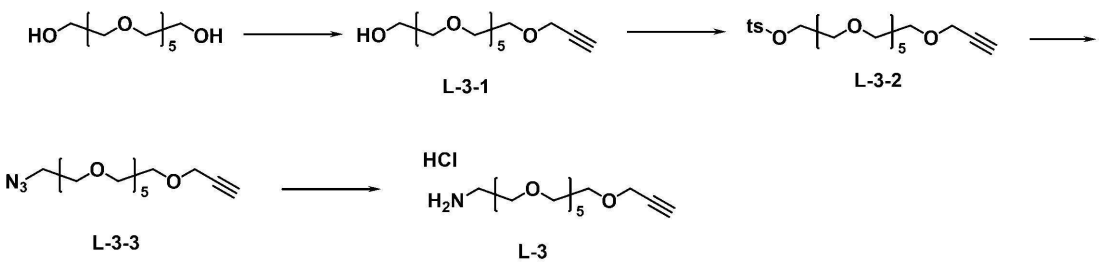
化合物Ｌ－２－２（３．３ｇ、６．２８２ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（７０ｍＬ）中の溶液に、４ＮのＨＣｌのジオキサン溶液（２５ｍＬ）を０℃、N_2雰囲気下で加えた。その反応物をN_2雰囲気下で、０℃で１時間撹拌した。その反応終了後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。化合物Ｌ－２（１．８ｇ、１００％）を黄色の油として生成し、それをさらに精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ３．９２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．６９（ｍ，１０Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３５（ｂｒｓ，１Ｈ）。

【０３９９】

実施例：３　化合物Ｌ－３の調製

【化１４０】



【０４００】

化合物Ｌ－３－１の調製

ヘキサエチレングリコール（５．０ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の溶液を、０℃、N_2雰囲気下で、１Ｍのｔ－ＢｕＯＫ（９．４ｍＬ、４．９ｍｍｏｌ）、臭化プロパルギル（１．０ｍＬ、９．４ｍｍｏｌ）を用いて処理した。この反応混合物を室温まで加温させ、一晩攪拌した。その混合物を、ＥＡ（５０ｍＬ×２）、H_2O（２０ｍＬ）で抽出した。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－３－１を得た（２．４ｇ、８０％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ４．２１（ｓ，２Ｈ），３．７－３．６（ｍ，２４Ｈ），３．０５（ｂｒｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，１Ｈ）。

【０４０１】

化合物Ｌ－３－２の調製

化合物Ｌ－３－１（４．２３ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（４５ｍＬ）中の透明な溶液を、室温、N_2雰囲気下で、ＴＥＡ（４．７８ｍＬ、３４．３２ｍｍｏｌ、２．６当量）、ｐＴｓ－Ｃｌ（５．０３ｇ、２６．４０ｍｍｏｌ、２．０当量）で処理して、一晩撹拌した。その反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。得られた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。そ

の残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物Ｌ－３－２を無色の油状物として得た（６．０９ｇ、９７％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２２－４．２０（ｍ，Ｊ＝，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９３－３．５８（ｍ，２２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４７５（Ｍ$^+$＋１）。

【０４０２】

化合物Ｌ－３－３の調製

化合物Ｌ－３－２（６．０９ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）中の透明溶液を、室温でＮ$_2$雰囲気下でＮａＮ$_3$（１．２５ｍｇ、１９．２５ｍｍｏｌ、１．５当量）で処理し、一晩撹拌した。その反応物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。得られた有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥＡ＝１：４）で精製して、化合物Ｌ－３－３を黄色がかった油状物として得た（３．５２ｇ、７９％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．２３－４．２２（ｍ　２Ｈ），３．８０－３．６２（ｍ，２２Ｈ），３．４４－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．４２（ｍ，１Ｈ）

【０４０３】

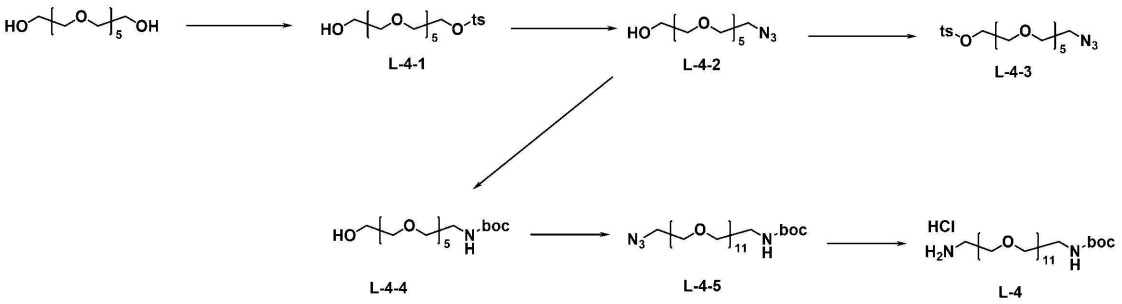
化合物Ｌ－３の調製

化合物Ｌ－３－３（３．５２ｇ、１０．１９ｍｍｏｌ）のＥＡ（２４ｍＬ）、エーテル（２４ｍＬ）中の透明溶液を、０℃、Ｎ$_2$雰囲気下で５％ＨＣｌ溶液（４８ｍＬ）で処理し、トリフェニルホスフィン（３．４７ｇ、１３．２５ｍｍｏｌ）を加え、一晩撹拌した。その混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈した。その水層をＤＣＭで抽出した（１００ｍＬ×３）。その水相を高真空下で濃縮して、化合物Ｌ－３（２．７３ｇ、７５％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３２０（Ｍ$^+$＋１）。

【０４０４】

実施例：４　化合物Ｌ－４の調製

【化１４１】



【０４０５】

化合物Ｌ－４－１の調製

ヘキサエチレングリコール（５．０ｇ、１７．７１ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１７８ｍＬ）溶液を、室温で、Ｎ$_2$雰囲気下で、ＫＩ（２９４ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）及びＡｇ$_2$Ｏ（４．９２ｇ、１９．４８ｍｍｏｌ）、ｐ－ＴｓＣｌ（３．７ｇ、１９．４８ｍｍｏｌ）で処理して、一晩撹拌した。ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通してその反応混合物を濾過し、このＣＥＬＩＴＥ（登録商標）プラグを、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－４－１を得た（５．９８ｇ、７３％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７

．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．５８（ｍ，２２Ｈ），２．８８（ｂｒ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）。

【０４０６】

化合物Ｌ－４－２の調製

化合物Ｌ－４－１（５．９８ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中の溶液を、室温で、$Ｎ_2$雰囲気下で、$ＮａＮ_3$（１．３４ｇ、２０．５５ｍｍｏｌ）を用いて処理して、１１０℃で１時間撹拌した。その反応混合物を、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－４－２を得た（４．１ｇ、９７％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ３．７２－３．６０（ｍ，２２Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｂｒ，１Ｈ）。

【０４０７】

化合物Ｌ－４－３の調製

化合物Ｌ－４－２（１．９ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液を、室温で、$Ｎ_2$雰囲気下、トリエチルアミン（２．０ｍＬ、１４．２２ｍｍｏｌ）、ｐ－ＴｓＣｌ（２．４ｇ、１２．３６ｍｍｏｌ）で処理して、一晩撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－４－３を得た（２．５８ｇ、９１％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．６１（ｍ，１６Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４６２（$Ｍ^+$＋１）。

【０４０８】

化合物Ｌ－４－４の調製

化合物Ｌ－４－２（１．０ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の溶液を、室温で、$Ｈ_2$雰囲気下で５％のＰｄ／Ｃ（１．０４ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を用いて処理して、４時間撹拌した。この混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過してＰｄ／Ｃを除去し、減圧下で濃縮した。その残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）に溶解した。$ＢＯＣ_2Ｏ$（８５２．１ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）を加えて、得られた混合物を室温で３時間撹拌した。その混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－４－４を得た（３３０ｍｇ、２８％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ５．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｓ，１２Ｈ），３．６３－３．６０（ｍ，６Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．２７（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３８２（$Ｍ^+$＋１）。

【０４０９】

化合物Ｌ－４－５の調製

化合物Ｌ－４－４（４５０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、０℃にて、$Ｎ_2$雰囲気下、ＮａＨ（６０％の鉱油分散液、４７．２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を用いて処理して、２０分間撹拌した。化合物Ｌ－４－４（５４４．５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液にこれを加えた。この反応物を室温まで加温させて、一晩攪拌した。この反応物を放冷し、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－４－５を得た（５８２．９ｍｇ、７４％）。

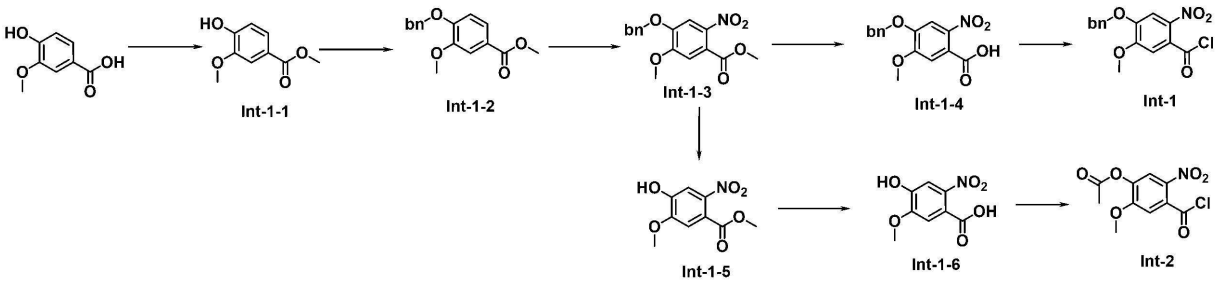
【０４１０】

化合物Ｌ－４の調製

実施例３の化合物Ｌ－３の調製方法と同様の方法で、化合物Ｌ－４（定量的、無色油）を合成した。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６４５（$Ｍ^+$＋１）。

【０４１１】
実施例：５　化合物Ｉｎｔ－１及びＩｎｔ－２の調製
【化１４２】



【０４１２】
化合物Ｉｎｔ－１－１の調製
バニリン酸（５０．０ｇ、０．３０ｍｏｌ）のＭｅＯＨ（７００ｍＬ）溶液に、$SOCl_2$（２０７ｍＬ、２．８５ｍｏｌ）を滴下し、０℃にてN_2雰囲気下で撹拌した。室温で１５時間撹拌した後、その反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ７～８に調整し、次いで蒸留水（１００ｍＬ）及びＥＡ（４００ｍＬ）で希釈した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－１－１を得た（５４．２ｇ、定量的）。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）。
【０４１３】
化合物Ｉｎｔ－１－２の調製
化合物Ｉｎｔ－１－１（５４．２ｇ、０．３０ｍｏｌ）のＤＭＦ（２００ｍＬ）中の溶液を、室温で、K_2CO_3（６１．６ｇ、０．４５ｍｏｌ）、臭化ベンジル（３９．０ｍＬ、０．３３ｍｏｌ）を用いて処理して、１００℃で６時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、蒸留水（１００ｍＬ）及びＥＡ（４００ｍＬ）で希釈した。その有機層を、Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－１－２を得た（７９．８ｇ、９８％）。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３１（ｍ，５Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）。
【０４１４】
化合物Ｉｎｔ－１－３の調製
化合物Ｉｎｔ－１－２（７９．８ｇ、０．２９ｍｏｌ）の無水酢酸（５５０ｍＬ）溶液に、N_2雰囲気下、０℃にて硝酸銅（ＩＩ）ヘミ（五水和物）（７５．０ｇ、０．３２ｍｏｌ）を滴下して、０℃で６時間撹拌した。その反応混合物を氷水（８００ｍＬ）でクエンチした。その固体を濾過し、蒸留水（１００ｍＬ）及びヘキサン（４００ｍＬ）で洗浄し、化合物Ｉｎｔ－１－３を得た（８５．５ｇ、９２％）。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）。
【０４１５】
化合物Ｉｎｔ－１－４の調製
化合物Ｉｎｔ－１－３（８５．５ｇ、０．２７ｍｏｌ）のＴＨＦ（８００ｍＬ）及びＭ

ｅＯＨ（３００ｍＬ）中の溶液に、２ＮのＮａＯＨ（４０４ｍＬ、０．８１ｍｏｌ）を加えた。６５℃で５時間攪拌した後、この反応物を室温まで冷却し、２ＮのＨＣｌ溶液を加えてｐＨ２に調整し、次いで蒸留水（１００ｍＬ）及びＥＡ（３００ｍＬ×２）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残留固体を集め、ヘキサンで洗浄して化合物Ｉｎｔ－１－４（７９．２ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）。

【０４１６】

化合物Ｉｎｔ－１の調製

化合物Ｉｎｔ－１－４（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５００μＬ）及び無水ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の溶液に、塩化オキサリル（４２．４μＬ）をゆっくりと滴下し、１滴のＤＭＦを０℃にて、N_2雰囲気下で加えた。３０分間攪拌した後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。この化合物Ｉｎｔ－１を、さらに精製することなく直接次のステップに使用した。

【０４１７】

化合物Ｉｎｔ－１－５の調製

化合物Ｉｎｔ－１－３（５．０ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３００ｍＬ）溶液に、N_2雰囲気下、０℃でメタンスルホン酸（５０ｍＬ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中の溶液をゆっくりと滴下し、２時間撹拌した。その反応混合物を、$NaHCO_3$溶液でクエンチし、H_2O（１００ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－１－５を得た（２．５４ｇ、７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．４８（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）。

【０４１８】

化合物Ｉｎｔ－１－６の調製

Ｎ２雰囲気下、化合物Ｉｎｔ－１－５（２．０ｇ、８．８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２８ｍＬ）中の溶液を、６ＮのＮａＯＨ溶液（４．４ｍＬ、２６．４ｍｍｏｌ）で処理し、４０℃で４時間撹拌した。その反応混合物を０℃まで冷却し、２ＮのＨＣｌで酸性とした。その混合物をＥＡ／Ｈ２Ｏで抽出した。有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、真空乾燥して白色固体Ｉｎｔ－１－６（２．０ｇ、定量）を得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．６０（ｓ，１Ｈ），７．３０５（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）。

【０４１９】

化合物Ｉｎｔ－２の調製

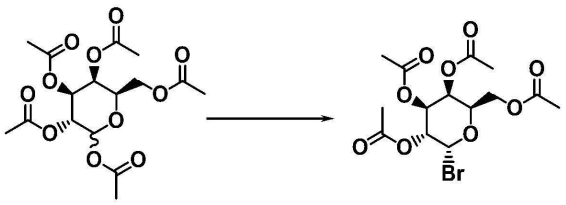
N_2雰囲気下、化合物Ｉｎｔ－１－６（１．８７ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）の無水酢酸（１．０ｍＬ、１０．５ｍｍｏｌ）中の溶液を、ＴＥＡ（１．８ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．２ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）で処理して、室温で３．５時間撹拌した。その反応混合物をＥＡ／H_2Oで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、真空乾燥して白色固体Ｉｎｔ－２（２．２ｇの褐色固体、４９％）を得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．９８１（ｓ，１Ｈ），７．４５１（ｓ，１Ｈ），３．９３３（ｓ，３Ｈ），２．２９４（ｓ，３Ｈ）。

【０４２０】

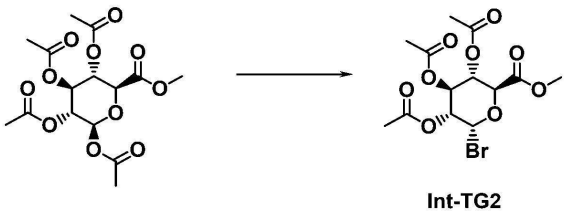
実施例：６　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１の調製

【化１４３】



Int-TG1

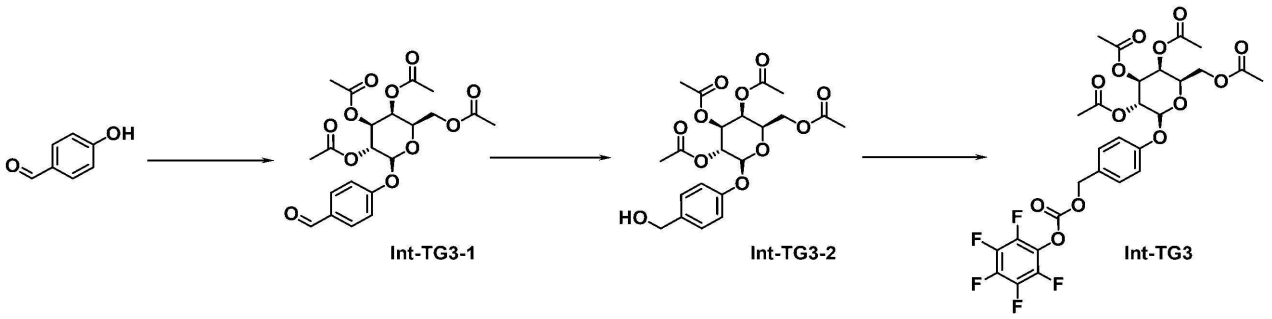
【０４２１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１の調製
β－Ｄ－ガラクトースペンタアセテート（Ａｌｆａ、ＣＡＳ　４１６３－６０－４、５．０ｇ、１２．８１ｍｍｏｌ）を、３３％ＨＢｒを含むＡｃＯＨ（２０ｍＬ）に０℃にて、N_2雰囲気下で溶解した。その混合物を室温に温めた。室温で４時間撹拌した後、その混合物を減圧下で濃縮し、次いでＥＡ（１０００ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０００ｍＬ）を加えた。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１を得た（５．２ｇ、９９％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ６．７０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｄ，Ｊ＝６．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０９（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０１（ｍ，１２Ｈ）。
【０４２２】
実施例：７　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２
【化１４４】



Int-TG2

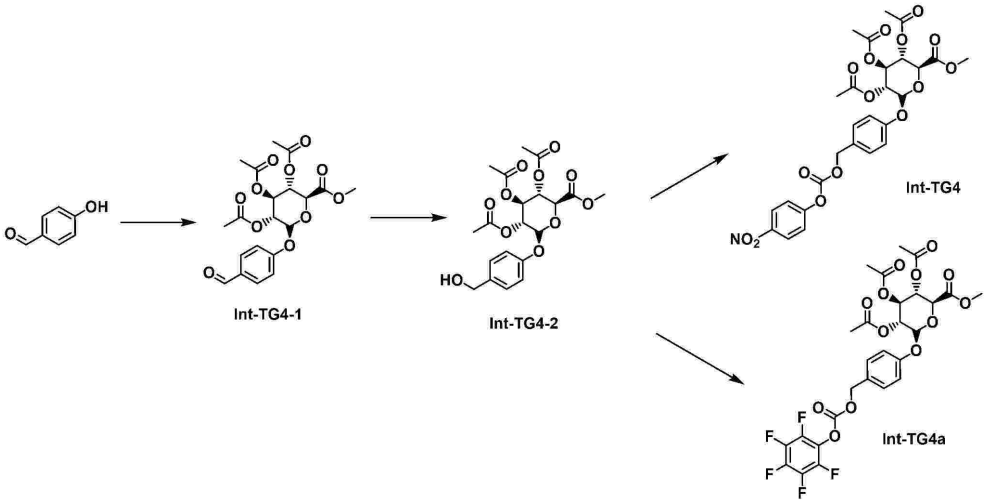
【０４２３】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２は、実施例６に記載したのと同様の方法により合成した。
収率８０％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ６．６５４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６２７（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８６５（ｄｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５９３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７７７（ｓ，３Ｈ），２．１１３（ｓ，３Ｈ），２．０７１（ｓ，３Ｈ），２．０６５（ｓ，３Ｈ）。
【０４２４】
実施例：８　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３の調製

【化１４５】



【０４２５】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３－１の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１（１８．５ｇ、４５．０ｍｍｏｌ）、４－ヒドロキシベンズアルジヒド（５．０ｇ、４０．９ｍｍｏｌ）モレキュラーシーブ（１０．０ｇ）のＡＣＮ（１５０ｍＬ）中の溶液を、室温、N_2雰囲気下で、Ag_2O（３８．０ｇ、０．１６４モル）で処理し、３時間撹拌した。その反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅのパッドに通して濾過し、その濾液を、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３－１を得た（１６．０ｇ、８６％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．９３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）。７．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），５．５２－５．４７（ｍ，２Ｈ），５．１８－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，６Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。
【０４２６】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３－２の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３－１（５４０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液を、０℃にて、N_2雰囲気下、$NaBH_4$（１１３ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を用いて処理して、０℃で１０分間攪拌した。室温で４時間攪拌した後、この反応物をH_2O及びＥＡで希釈した。その有機層を、Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し（ＥＡ：ＨＥＸ＝１：１）、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３－２を得た（４３０ｍｇ、７９％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）。５．５１－５．５４（ｍ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝５．６　２Ｈ）４．２５－４．０４（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ）。
【０４２７】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３－２（１．０ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の乾燥溶液に。ＤＭＦ（６．０ｍｌ）をN_2雰囲気下、室温でビス（ペンタフルオロフェニルカーボネート）（１．３ｇ、３．３ｍｍｏｌ）で処理し、３時間撹拌した。反応混合物をＥＡ（２０ｍＬ×２）、H_2O（３０ｍＬ）で抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。反応混合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３（１．４ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．３８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０３９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．５２９－５．４６５（ｍ，２Ｈ），５．２８０（ｓ，２Ｈ），５．１４１－５．０６８（ｍ，２Ｈ），４．２６２－４．０７０（ｍ，４Ｈ），２．１９５（ｓ，３Ｈ），２．０７８（ｓ，３Ｈ），２．０７３（ｓ，３Ｈ），２．０２５（ｓ，３Ｈ）。

【０４２８】
実施例：９　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４及びＩｎｔ－ＴＧ４ａの調製
【化１４６】



【０４２９】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４－１（収率７２％）は、実施例８に記載したのと同様の方法により合成した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．９３（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）。７．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），５．５２－５．４７（ｍ，２Ｈ），５．１８－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，６Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。
【０４３０】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４－２の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４－１（２．０６ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の溶液に、０℃、Ｎ２雰囲気下、ＮａＢＨ$_4$（１９１ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）中の溶液を滴下し、３０分間撹拌した。その反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液（２６３ｍＬ）で希釈し、その水層をジクロロメタン（８８ｍＬ×３）、酢酸エチル（８８ｍＬ×３）を用いて順次抽出した。その有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、白色泡状物として得た（２．０２ｇ、９８％）。この生成物を、更に精製することなく次のステップで使用して化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４－２を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）。５．３５－５．２８（ｍ，３Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１８－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，９Ｈ）。
【０４３１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４－２（５００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中の溶液を、窒素雰囲気下、室温にて、Ｂｉｓ（ＰＮＰ）（５１７ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．３９５ｍＬ、２．２７ｍｍｏｌ）を用いて処理して、２時間撹拌した。その反応混合物を、Ｈ$_2$Ｏ及びＤＣＭで抽出した。その有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４（６４５ｍｇ、９５％）を白色泡状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），

７．３８－７．３６（ｍ，４Ｈ）。７．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．３６－５．２８（ｍ，３Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．０４（ｍ，９Ｈ）。

【０４３２】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ４ａの調製

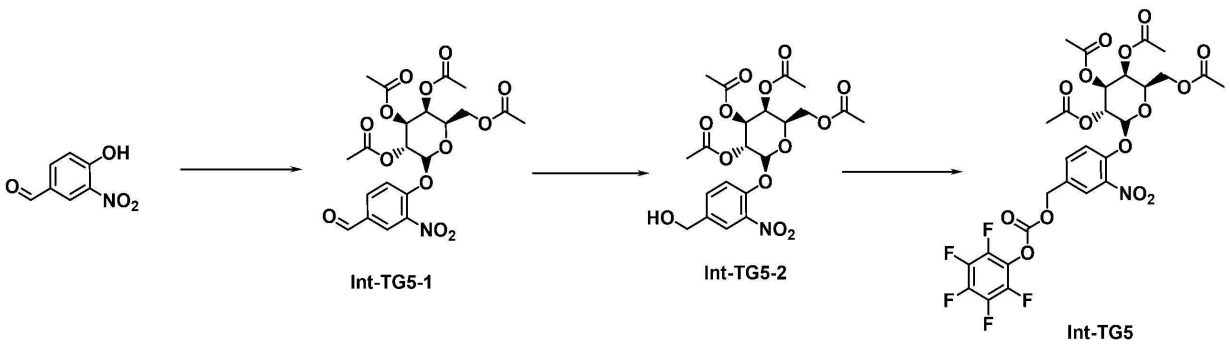
収率９８％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．３７－５．２６（ｍ，５Ｈ），５．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０６（ｍ，９Ｈ）。

【０４３３】

実施例：１０　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ５の調製

【化１４７】



化合物Ｉｎｔ－ＴＧ５は、実施例９に記載のものと同様の方法によって合成した。

【０４３４】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ５－１

収穫量

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．９８（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）。８．０７（ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．０９（ｍ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。

【０４３５】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ５－２

収率９６％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）。５．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１０．４Ｈｚ，　１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．０４（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。

【０４３６】

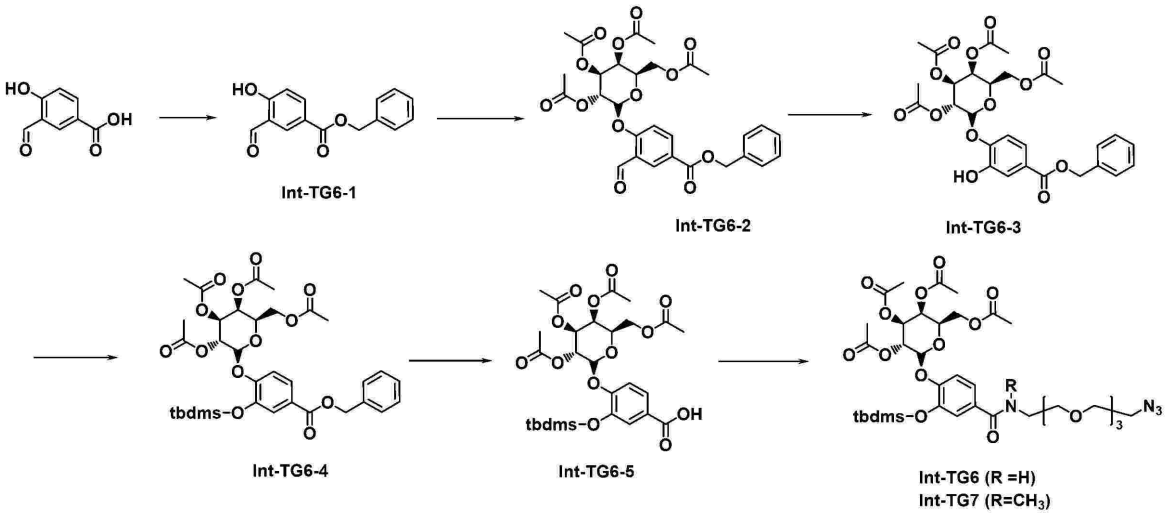
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ５

収率８４％
^{1}１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，８．４Ｈｚ，１Ｈ）。７．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），５．１３－５．０９（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．０７（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。

【０４３７】

実施例：１１　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６及びＩｎｔ－ＴＧ７の調製

【化１４８】



【０４３８】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－１の調製

３－ホルミル－４－ヒドロキシ安息香酸（５ｇ、４３．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）中の溶液を、室温にて、Ｎ$_2$雰囲気下で、臭化ベンジル（５．１ｍＬ、４３．０６ｍｍｏｌ）及びＮａＨＣＯ$_3$（２．５３ｇ、４３．０６ｍｍｏｌ）で処理して、一晩攪拌した。その反応混合物をＥＡ（２００ｍＬ×２）及び蒸留水（１００ｍＬ）で抽出した。得られた有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－１を得た（２．５６ｇ、３９％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１１．４１（ｓ，１Ｈ），９．９５（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ）。

【０４３９】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－２の調製

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－１（１．０ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１（１．６ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）の無水ＡＣＮ（３０ｍＬ）中の溶液を、モレキュラーシーブ（８ｇ）及びＡｇ$_2$Ｏ（３．６２ｇ、１５．６１ｍｍｏｌ）を用いて、室温にて、Ｎ$_2$雰囲気下で処理して、１時間撹拌した。その反応混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）に通して濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－２を得た（２．１ｇ、９２％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－

７．３５（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ）４．２４－４．１０（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．０３（ｍ，９Ｈ）。

【０４４０】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－３の調製

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－２（２．１ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液を、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下でｍ－ＣＰＢＡ（２．６５ｇ、１０．７４ｍｍｏｌ）で処理し、７時間撹拌した。その反応混合物を、重炭酸ナトリウム飽和溶液（４０ｍＬ×２）を加えることによって、クエンチした。この混合物を分離し、有機層をブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を０℃、$Ｎ_2$雰囲気下でクロロホルム（５ｍＬ）に溶解し、ヒドラジン水和物（２６１μｌ、５．３７ｍｍｏｌ）で処理した。１時間撹拌した後。その反応混合物を、ＥＡ（３０ｍＬ×２）で抽出し、１ＭのＨＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を加えた。得られた有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－３を得た（１．１ｇ、５５％）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５７４（$Ｍ^+$＋Ｎａ）

【０４４１】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－４の調製

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－３（２８０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液を、ＴＢＤＭＳ－ＯＴｆ（２２４μＬ、０．９７ｍｍｏｌ）、$Ｅｔ_3Ｎ$（２０７μＬ、１．４６ｍｍｏｌ）を用いて、０℃にて、$Ｎ_2$雰囲気下で処理して、１．５時間撹拌した。反応混合物をクエン酸（２０ｍｌ）の添加によりクエンチした。その有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－４を得た（２４６．３ｍｇ、６８％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４９－５．４４（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ）４．２０－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ），０．２０（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４４２】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－５の調製

ＥＡ（５ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－４（２８３．２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｈ_2$下、室温でｐｄ／Ｃ（５％、８７．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を１時間攪拌して、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。この化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－５をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（２４６ｍｇ、定量的）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４９－５．４５（ｍ，２Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ）４．２０－４．０６（ｍ，４Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ），１．０１（ｓ，９Ｈ），０．２１（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４４３】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６の調製

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－５（２４３．２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び１１－アジド－３，６，９－トリオキサウンデカン－１－アミン（Ａｌｄｒｉｃｈ、ＣＡＳ１３４１７９－

３８－７、８９．５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の溶液を、ＰｙＢＯＰ（２７５ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１７６μＬ、１．０２ｍｍｏｌ）で、室温にて、N_2雰囲気下で処理して、２時間撹拌した。その反応物を、ＥＡ（３０ｍＬ×２）及び蒸留水（１０ｍＬ）で抽出した。得られた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６を得た（２７２．８ｍｇ、８４％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３４（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．４８－５．４４（ｍ，２Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝６．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｓ，１４Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，９Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ），０．２０（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，６Ｈ）。

ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：７９９（M^+＋１）。

【０４４４】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ７の調製

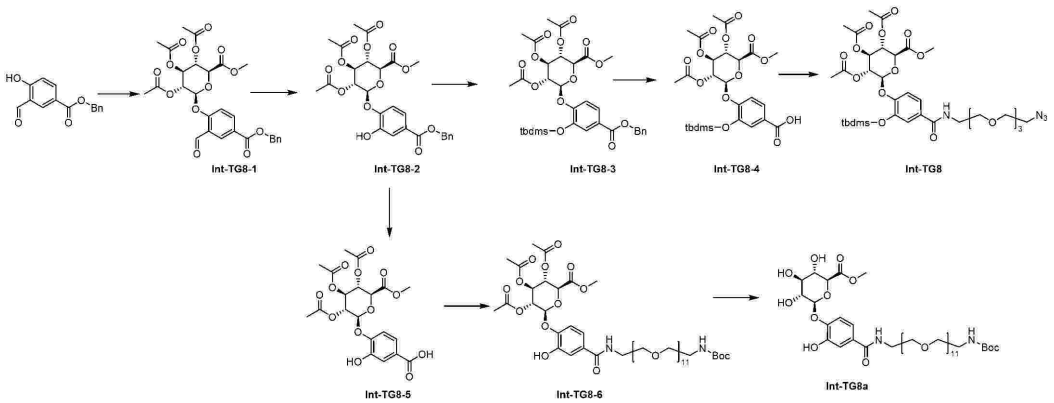
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１－６（１．０５ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、Ｌ－１２（５６５ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、０℃、N_2雰囲気下で、ＤＩＰＥＡ（０．７７ｍＬ、４．３８ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（１．０９ｇ、２．１ｍｍｏｌ）で処理し、室温で２時間撹拌した。その反応物に、H_2O（２５０ｍＬ）を加え、ＥＡで抽出した（２５０ｍＬ×３）。その有機層を、Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ７を得た（１．１７ｇ、８３％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．００－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），５．４８－５．４３（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．４９（ｍ，１４Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ），０．２１（ｓ，３Ｈ），０．１７（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：８１３（M^+＋１）。

【０４４５】

実施例：１２ 化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８及びＩｎｔ－ＴＧ８ａの調製

【化１４９】



【０４４６】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８は、実施例１１に記載のものと同様の方法によって合成した。

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８－１
収率６５％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．３２（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．３４（ｍ，６Ｈ），４．２８－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０６（ｍ，９Ｈ）。
【０４４７】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８－２
収率６３％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６６（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｓ，１Ｈ），５．４１－５．２８（ｍ，５Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，６Ｈ）。
【０４４８】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８－３
収率７０％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４０－５．２６（ｍ，６Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，９Ｈ）。０．９９（ｓ，９Ｈ），０．１８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）。
【０４４９】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８－４
収穫量
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６０７（Ｍ$^+$＋Ｎａ）
【０４５０】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８－５
収率９６％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），５．４５（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５．０２（ｍ，２Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ）３．６３（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，９Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７８５（Ｍ$^+$＋１）
【０４５１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８－６
収率７８％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０９７（Ｍ$^+$＋１）
【０４５２】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８
収率８５％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７８５（Ｍ$^+$＋１）
【０４５３】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８ａ
収率７０％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９７１（Ｍ$^+$＋１）
【０４５４】
実施例：１３　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ９の調製

【化１５０】



Int-TG9

【０４５５】

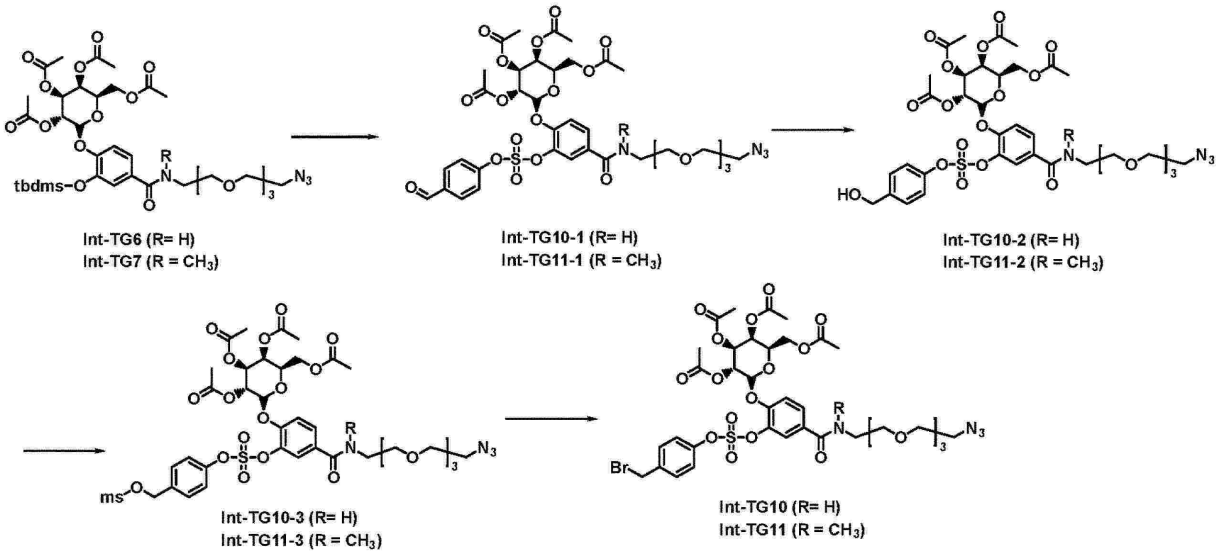
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ９の調製

４－ヒドロキシベンズアルデヒド（１ｇ、８．１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の溶液に、Et_3N（２．２８ｍＬ、１６．３８ｍｍｏｌ）を室温にて、N_2雰囲気下で加えた。SO_2F_2ガスを、バルーンを介して導入し、その混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、この混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×３）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ９を得た（７９０ｍｇ、６３％）。^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ１０．０６（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４５６】

実施例：１４　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０及びＩｎｔ－ＴＧ１１の調製

【化１５１】



【０４５７】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－１の調製

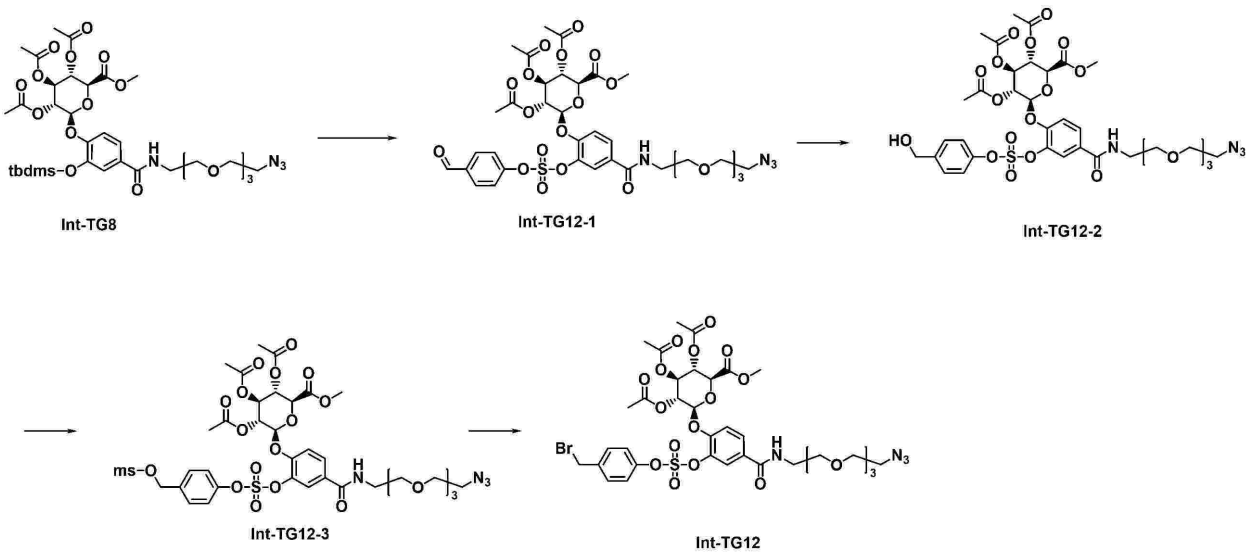
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６（２．０ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、Ｉｎｔ－ＴＧ９（５６０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、無水ＡＣＮ（２５ｍＬ）中の溶液を、N_2雰囲気下、室温でＢＥＭＰ（２９２μｌ、１．０ｍｍｏｌ）で処理して４時間撹拌した。その反応物を、水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡで抽出した（３０ｍＬ×２）。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－１（１．７ｇ、８１％）を白色泡状固体として得た。ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８６９（M^+＋１）。

【０４５８】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－２の調製

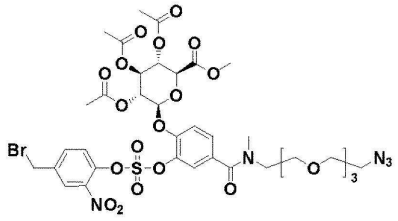
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－１（１．７ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の溶液を、０℃にて、$Ｎ_2$雰囲気下、$ＮａＢＨ_4$（１５０ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）と反応させ、２時間撹拌した。その反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡで抽出した（５０ｍＬ×２）。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－２（１．１７ｇ、６９％）を白色泡状固体として得た。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８７１（$Ｍ^+$＋１）。
【０４５９】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－３の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－２（１．１７ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の溶液を、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で、塩化メタンスルホニル（３１２μｌ、４．０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（９４０μｌ、６．７２ｍｍｏｌ）で処理し、一晩撹拌した。この反応物を、水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭで抽出した（６０ｍＬ×２）。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－３（１．２５ｇ、９８％）を白色泡状固体として得た。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９４９（$Ｍ^+$＋１）。
【０４６０】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０－３（１．２５ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の溶液を、室温にて、$Ｎ_2$雰囲気下、ＬｉＢｒ（５７０ｍｇ、６．５８ｍｍｏｌ）で処理して、３時間撹拌した。その反応物を水（３０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０（１．２ｇ、９８％）を白色泡状固体として得た。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９３３（$Ｍ^+$），９３５（$Ｍ^+$＋２）。
【０４６１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１１は、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０を調製するのと同様の合成経路で合成した。
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１１－１の調製
収率８０％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，３Ｈ），５．５７－５．５１（ｍ，１Ｈ），５．４７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．０９（ｍ，３Ｈ），３．７６－３．５３（ｍ，１４Ｈ），３．４２－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８８３（$Ｍ^+$＋１）。
【０４６２】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１１－２の調製
収率８１％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ７．４７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．２１（ｍ，２Ｈ），５．５４－５．４５（ｍ，２Ｈ），５．１１－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．７４－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．４４（ｍ，１２Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０７－３．０４（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，６Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。
【０４６３】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１１－３の調製

収率９８％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９６３（Ｍ＋＋１）。
【０４６４】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１１の調製
収率９０％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５３－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．５５（ｍ，１Ｈ），５．４７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．０９（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．４８（ｍ，１２Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１２－３．０６（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９４８（Ｍ＋＋１）。
【０４６５】
実施例：１５　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２の調製
【化１５２】



【０４６６】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２－１の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ８（１００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び化合物Ｉｎｔ－ＴＧ９（３１．８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の無水ＡＣＮ（２．５ｍＬ）中の溶液を、室温にて、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、ＤＢＵ（７．６μｌ、０．０５２ｍｍｏｌ）で処理して５時間撹拌した。その反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）及びＥＡ（１５ｍＬ×２）で抽出した。その有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２－１を得た（５４．５ｍｇ、５０％）を得た。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８５５（Ｍ＋＋１）。
【０４６７】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２ａの調製

【化１５３】



Int-TG12a

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１１ａは、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２を調製するのと同様の合成経路で合成した。

【０４６８】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２は、実施例１４に記載のものと同様の合成経路によって合成した。

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２－２

収率７７％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８５７（Ｍ＋＋１）。

【０４６９】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２－３

収率９８％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９３５（Ｍ＋＋１）。

【０４７０】

化合物Ｉｎｔ－Ｔ１２

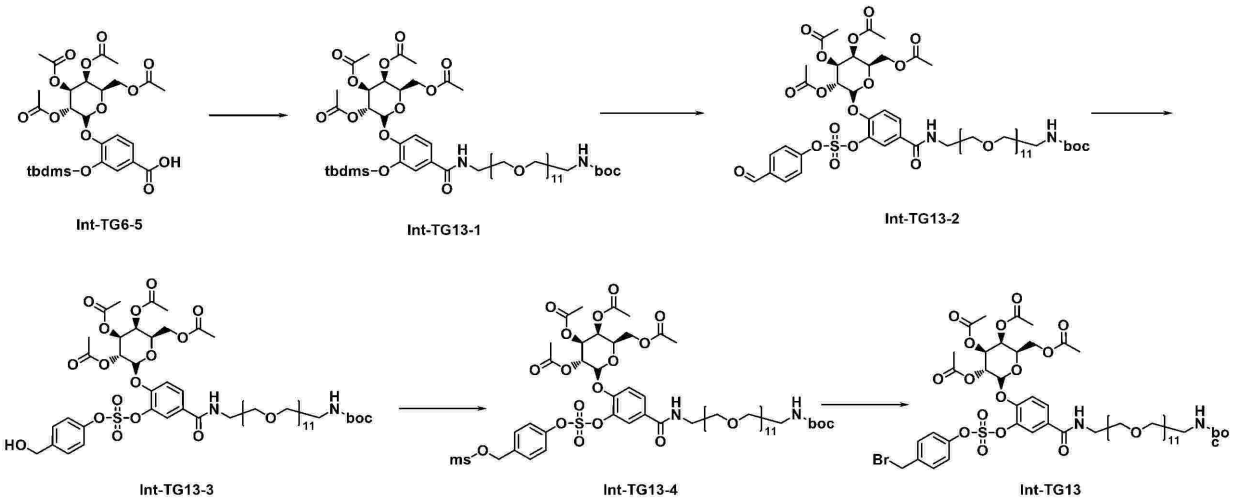
収率８１％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９２０（Ｍ＋＋１）。

【０４７１】

実施例：１６　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１３の調製

【化１５４】



Int-TG6-5　Int-TG13-1　Int-TG13-2

Int-TG13-3　Int-TG13-4　Int-TG13

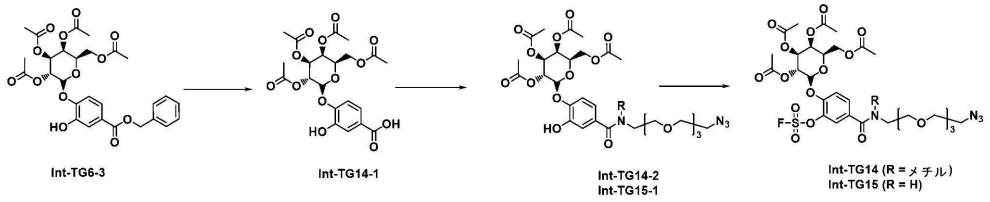
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１３は、実施例１１及び実施例１４に記載のものと同様の合成経路によって合成した。

【０４７２】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１３－１の調製

収率７２％、無色油状物

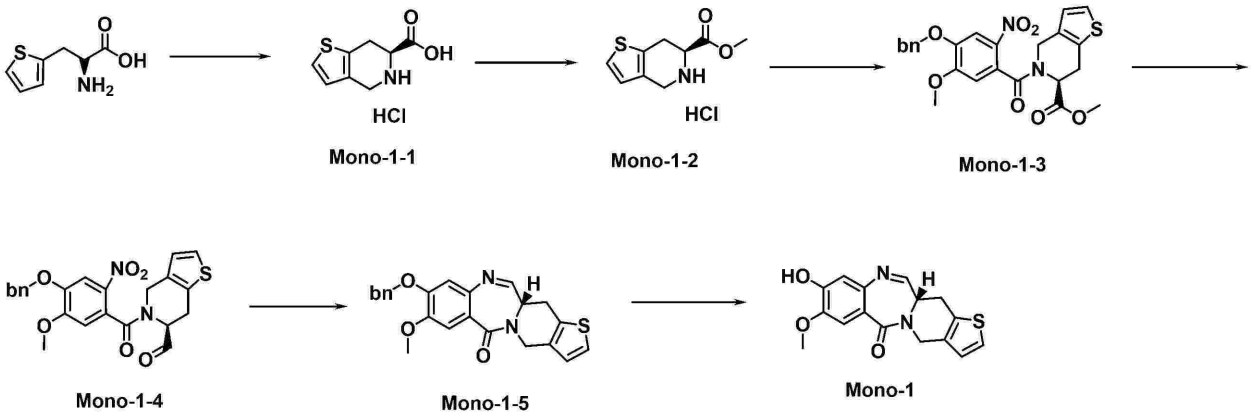
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２２６（Ｍ＋＋１）。
【０４７３】
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１３－２の調製
収率８２％、無色油状物
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２９６（Ｍ＋＋１）。
【０４７４】
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１３－３の調製
収率７５％、無色油状物
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２９８（Ｍ＋＋１）。
【０４７５】
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１３－４の調製
収率８２％、無色油状物
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３７６（Ｍ＋＋１）。
【０４７６】
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１３の調製
収率８２％、無色油状物
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３６１（Ｍ＋＋１）。
【０４７７】
　実施例：１７　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４及びＩｎｔ－ＴＧ１５の調製
【化１５５】



【０４７８】
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４－１の調製
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４－１は、実施例１１のＩｎｔ－ＴＧ６－５の調製と同様の方法により合成した。
収率９９％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５１－５．４５（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０９（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，８．４Ｈ）。
【０４７９】
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４－２の調製
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４－１（５７８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及び化合物Ｌ－２（３８４．８ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２ｍＬ）溶液を、室温、Ｎ$_{2}$雰囲気下でＰｙＢＯＰ（８０７．２ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５２０μＬ、２．９８ｍｍｏｌ）で処理して、１時間撹拌した。その反応物を、ＥＡ（４０ｍＬ×２）、及び蒸留水（２５ｍｌ）で抽出した。得られた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４－２を得た（６６０ｍｇ、８０％）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６９９（Ｍ＋＋１）。
【０４８０】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１５－１の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４－１は、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４－２を調製するのと同様の方法を介して合成した。
収率７６％
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４－６．５８（ｍ，１Ｈ），６．０６（ｂｒｓ，１Ｈ），５．５０－５．４６（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝７．６，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．０８（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，１４Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）。，２．１２（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：６８５（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０４８１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４－２（４８０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液に、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（３３５ｕＬ，２．４ｍｍｏｌ）を室温にて、Ｎ$_{2}$雰囲気下で加えた。ＳＯ$_{2}$Ｆ$_{2}$ガスを、バルーンを介して導入し、その混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、この混合物を、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、その有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４を得た（４３０ｍｇ、８０％）。
ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：７８１（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０４８２】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１５の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１５は、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４を調製するのと同様の方法を介して合成した。
収率８６％
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ １Ｈ），６．８９－６．８３（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．５６（ｍ，１Ｈ），５．５０－５．４８（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．２，３．２Ｈｚ １Ｈ），４．２７－４．１０（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，１４Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ ２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，６Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：７６７（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０４８３】
実施例：１８ 化合物Ｍｏｎｏ－１の調製

【化１５６】



Ｍｏｎｏ－１は、文献ＷＯ２０２０／０８９６８７に記載されているのと同様の方法で反応を行うことによって得た。

【０４８４】

化合物Ｍｏｎｏ－１－１の調製

収率７７％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，１Ｈ）。ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１８４（Ｍ$^+$＋１）。

【０４８５】

化合物Ｍｏｎｏ－１－２の調製

収率９９％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．２２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２１－３．１４，（ｍ，１Ｈ）。ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１９８（Ｍ$^+$＋１）。

【０４８６】

化合物Ｍｏｎｏ－１－３の調製

収率８９％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４８３（Ｍ$^+$＋１）。

【０４８７】

化合物Ｍｏｎｏ－１－４の調製

収率８５％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４５３（Ｍ$^+$＋１）。

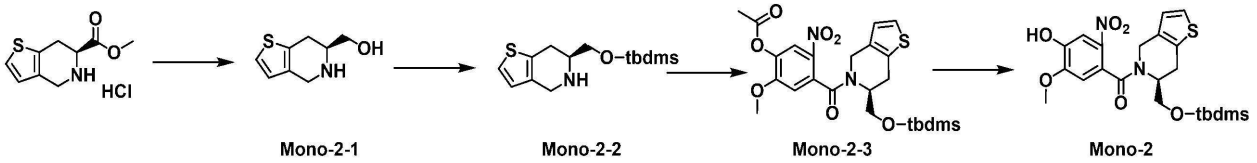
【０４８８】

化合物Ｍｏｎｏ－１－５の調製

収率８５％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｍ，５Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０

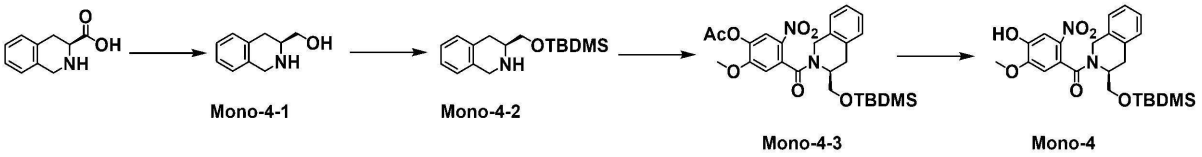
８－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，１Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４５３（Ｍ＋＋１）。
【０４８９】
化合物Ｍｏｎｏ－１の調製
収率８２％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，１Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３１５（Ｍ＋＋１）。
【０４９０】
実施例：１９　化合物Ｍｏｎｏ－２の調製
【化１５７】



Mono-2-1　Mono-2-2　Mono-2-3　Mono-2

化合物Ｍｏｎｏ－２－１の調製
化合物Ｍｏｎｏ－１－１（１ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦの２０ｍｌ中の溶液を、０℃、Ｎ$_2$雰囲気下で、１ＭのＬＡＨのＴＨＦ中溶液（５．３１ｍＬ、５．３１ｍｍｏｌ）で処理し、１５時間撹拌した。その反応混合物を、水（５．３ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（５．３ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（１６．０ｍＬ）でクエンチし、３０分間撹拌した。その無機固体を、濾過し、ＥＡで洗浄した。その有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物Ｍｏｎｏ－２－１（６５２ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ、９０％）を赤色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０８（ｄ，Ｊ＝４．８，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５１（ｍ，１Ｈ）；ＥＴ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１７０．０（Ｍ$^{+1}$＋１）。
【０４９１】
化合物Ｍｏｎｏ－２－２の調製
化合物Ｍｏｎｏ－２－１（７００ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を、０℃、Ｎ$_2$雰囲気下でイミダゾール（８４４ｍｇ、１２．４１ｍｍｏｌ）、ＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（６８６ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）で処理して、室温で４時間撹拌した。その反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。その有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物２－２を得た（７９２ｍｇ、６７％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，１Ｈ）；ＥＴ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２８４．１（Ｍ$^{+1}$＋１）。

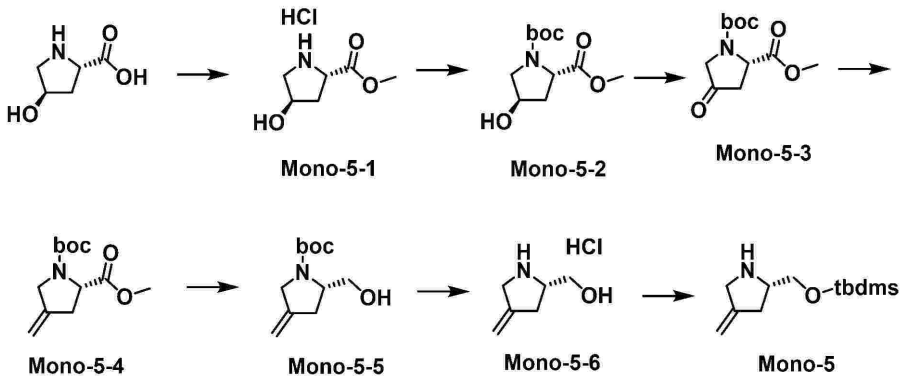
【０４９２】
化合物Ｍｏｎｏ－２－３の調製
化合物Ｉｎｔ－２（５３６ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及び化合物Ｍｏｎｏ－２－２（６６６ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．８ｍＬ）中の溶液を、０℃、Ｎ２雰囲気下で、ＤＩＰＥＡ（０．８５ｍＬ、４．８９ｍｍｏｌ）で処理し、室温で３時間撹拌した。その反応混合物をＥＡ／Ｈ２Ｏで抽出した。その有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＨＥＸ：１／１）で精製し、黄色の固体Ｍｏｎｏ－２－３（７５８．５ｍｇ、７６％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５２１（Ｍ＋＋１）。
【０４９３】
化合物Ｍｏｎｏ－２の調製
化合物Ｍｏｎｏ－２－３（２００ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４．５ｍＬ）中の溶液を、Ｎ２雰囲気下、０℃でK_2CO_3（６３．７ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）で処理して、２０分間撹拌した。その反応混合物を、ＥＡ／Ｈ２Ｏで抽出した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、真空乾燥して黄色固体Ｍｏｎｏ－２（１８９．８ｍｇ定量）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４７９（Ｍ＋＋１）。
【０４９４】
実施例：２０　化合物Ｍｏｎｏ－４の調製
【化１５８】



Mono-4-1　Mono-4-2　Mono-4-3　Mono-4

【０４９５】
化合物Ｍｏｎｏ－４は、実施例１９に記載のものと同様の方法によって合成した。
化合物Ｍｏｎｏ－４の調製
収率９３％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．０４－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．００－６．７５（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２３－２．６８（ｍ，２Ｈ），０．８９－０．７３（ｍ，９Ｈ），０．０５－－０．０８（ｍ，６Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４７３（Ｍ＋＋１）。
【０４９６】
実施例：２１　化合物Ｍｏｎｏ－５の調製

【化１５９】



化合物Ｍｏｎｏ－５は、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００１，Ｖｏｌ．４４，Ｎｏ．５，７３７に記載されるのと同様の方法で反応を行うことによって得た。

【０４９７】

化合物Ｍｏｎｏ－５の調製

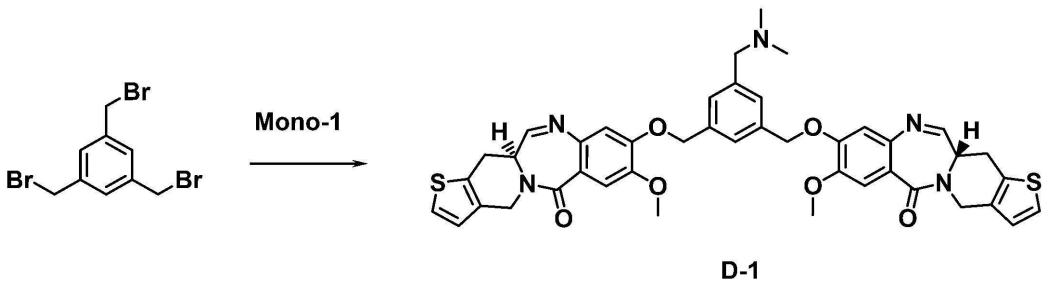
収率６７％

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．９５－４．９０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５４（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．２５（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．０５（ｓ，６Ｈ）。

【０４９８】

実施例：２２ 化合物Ｄ－１の調製

【化１６０】



【０４９９】

化合物Ｄ－１の調製

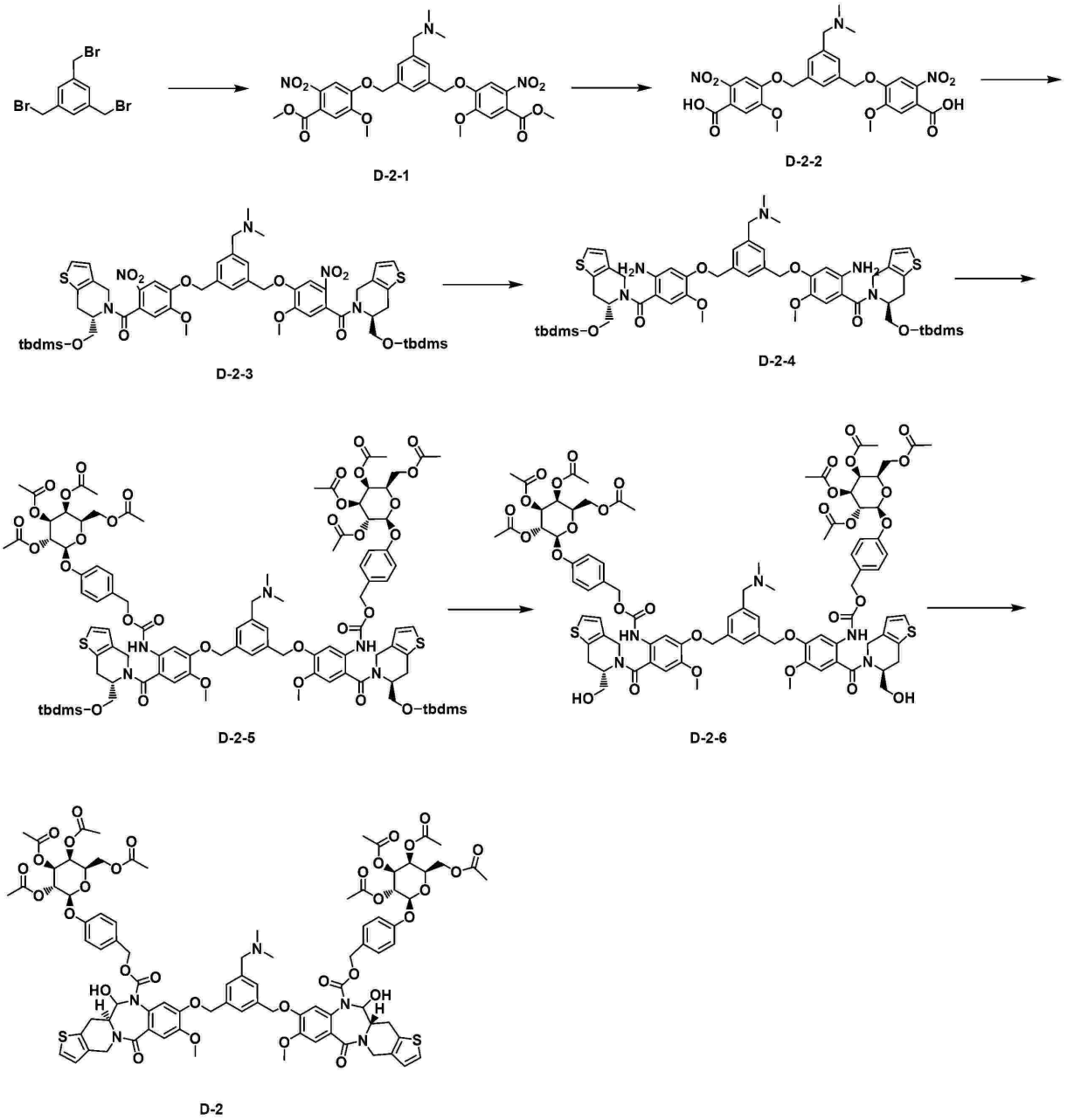
化合物Ｍｏｎｏ－１（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、１，３，５－トリス（ブロモメチル）ベンゼン（５６．６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の溶液を、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４４．２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を用いて、室温にて、Ｎ$_{2}$雰囲気下で処理して、６時間撹拌した。その反応混合物を、ジメチルアミン（０．５ｍＬ）で処理し、３０分間撹拌した。その混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｄ－１（２９ｍｇ、２３％）を得た。

ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：７８８（Ｍ$^{+}$＋１）。

【０５００】

実施例：２３　化合物Ｄ－２の調製

【化１６１】



【０５０１】

化合物Ｄ－２－１の調製

１，３，５－トリス（ブロモメチル）ベンゼン（３．９ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）の化合物Ｉｎｔ－２（４．９６ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下、室温にて、K_2CO_3（４４．２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）で処理し、６時間撹拌した。その反応混合物を、ジメチルアミン（５．０ｍＬ）で処理し、３０分間撹拌した。この反応混合物を、蒸留水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２－１を得た（２．７４ｇ、４１％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．５０（ｓ，２Ｈ），　７．４１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，３Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），５．２０（ｓ，４Ｈ），３．９７（

ｓ，６Ｈ），３．９１（ｓ，６Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｓ　６Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６１４（$Ｍ^{+}$＋１）。

【０５０２】

化合物Ｄ－２－２の調製

化合物Ｄ－２－１（２．７４ｇ、４．４６ｍｏｌ）のＴＨＦ（７５ｍＬ）及び$Ｈ_{2}Ｏ$（５０ｍＬ）中の溶液に、ＬｉＯＨ（９３７ｍｇ、２２．３３ｍｏｌ）を加えた。５時間撹拌した後。その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を０℃に冷却し、２ＮのＨＣｌ溶液を加えてｐＨ２に調整し、次いで固体を濾過して、$Ｈ_{2}Ｏ$（３０ｍＬ）、ＥＡ（１００ｍＬ）で洗浄して化合物Ｄ－２－２（２．５ｇ、９６％）を得た。

$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．７１（ｓ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，３Ｈ），７．３２（ｓ，２Ｈ），５．３０（ｓ，４Ｈ），３．９１（ｓ，６Ｈ），２．６７（ｓ，６Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５８６（$Ｍ^{+}$＋１）。

【０５０３】

化合物Ｄ－２－３の調製

化合物Ｄ－２－２（１．５ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、化合物Ｍｏｎｏ－２（１．５２ｇ、５．３８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０．０ｍＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_{2}$雰囲気下でＰｙＢＯＰ（３．５ｇ、６．４０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．２ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）で処理して、２時間撹拌した。この反応混合物を蒸留水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡで抽出した（１００ｍＬ×２）。その有機層を無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２－３（２．７ｇ、９４％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１１１６（$Ｍ^{+}$＋１）。

【０５０４】

化合物Ｍ－２－４の調製

ＥＡ（５０．０ｍＬ）中の化合物Ｄ－２－３（２．７ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温、$Ｈ_{2}$下で５％Ｐｄ／Ｃ（５．１ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。その反応混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）に通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、化合物Ｄ－２－４（１．８７ｇ、９３％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０５６（$Ｍ^{+}$）。

【０５０５】

化合物Ｄ－２－５の調製

化合物Ｄ－２－４（１００ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、Ｉｎｔ－ＴＧ３（１８９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３．０ｍＬ）中の溶液を、室温にて、$Ｎ_{2}$雰囲気下でＨＯＢＴ（１３．０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３６μｌ、０．２０８ｍｍｏｌ）で処理し、４４時間撹拌した。この反応混合物を蒸留水（１０ｍＬ）及びＥＡで抽出し（２０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を、飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$（５０ｍＬ）で洗浄した。その有機層を、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２－５（７６ｍｇ、４０％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２０１７（$Ｍ^{+}$）。

【０５０６】

化合物Ｄ－２－６の調製

化合物Ｄ－２－５（１１６．７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２．０ｍＬ）、$Ｈ_{2}Ｏ$（８００μＬ）中の溶液を、０℃、$Ｎ_{2}$雰囲気下でＴＦＡ／ＡＣＮ（１．０ｍＬ）で処理し、２時間撹拌した。その残渣を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｄ－２－６（８３．３ｍｇ、８０％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１７８８（$Ｍ^{+}$）。

【０５０７】

化合物Ｄ－２の調製

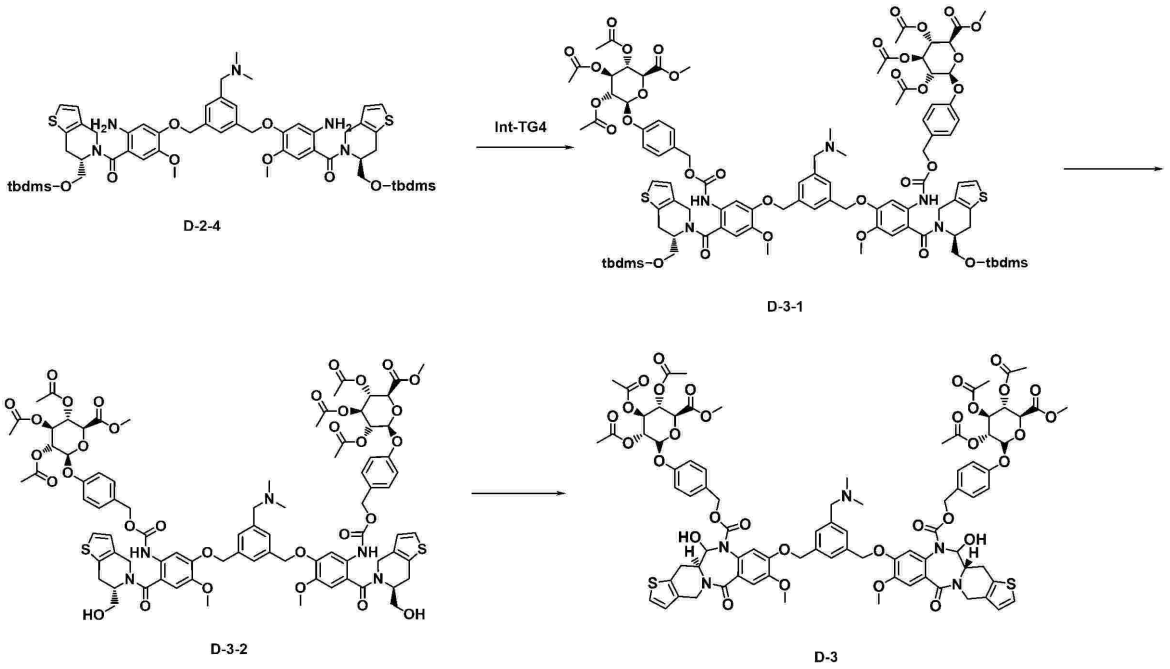
無水ＤＣＭ（３．０ｍＬ）中の化合物Ｄ－２－６（８３．３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃の$Ｎ_{2}$雰囲気下で、デス・マーチン・ペルヨージナン（４５．４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）で処理し、４時間撹拌した。この反応混合物を、蒸留水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡで抽出した（３０ｍＬ×２）。その有機層を、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥し

、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｄ－２（５９．３ｍｇ、７１％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１７８４（Ｍ＋）。

【０５０８】

実施例：２４　化合物Ｄ－３の調製

【化１６２】



化合物Ｄ－３は、実施例２３に記載のものと同様の方法によって合成した。

【０５０９】

化合物Ｄ－３－１

収率９％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１９８９（Ｍ＋）。

【０５１０】

化合物Ｄ－３－２

収率６５％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１７６０（Ｍ＋）。

【０５１１】

化合物Ｄ－３

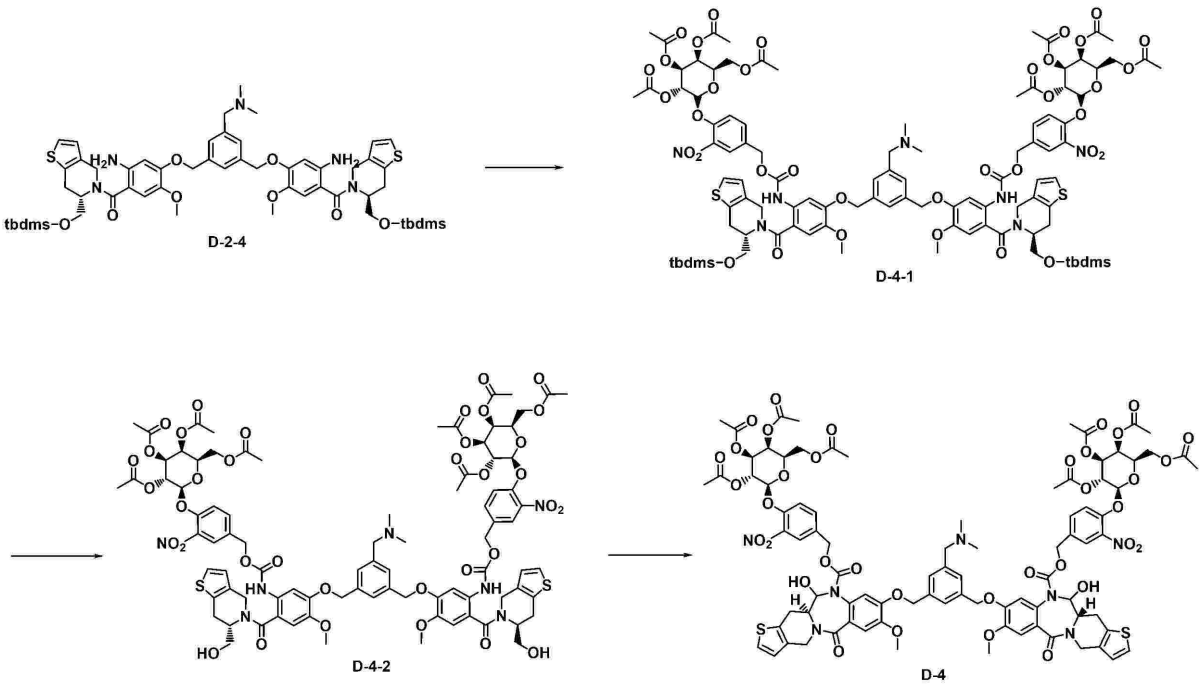
収率４８％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１７５６（Ｍ＋）。

【０５１２】

実施例：２５　化合物Ｄ－４の調製

【化１６３】



化合物Ｄ－４は、実施例２３に記載のものと同様の合成経路によって合成した。

【０５１３】

化合物Ｄ－４－１

収率５６％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０５４．４２（Ｍ$^{+}$／２），２１０７．２７（Ｍ$^{+}$）。

【０５１４】

化合物Ｄ－４－２

収率７７％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１８７９．１８（Ｍ＋１）。

【０５１５】

化合物Ｄ－４

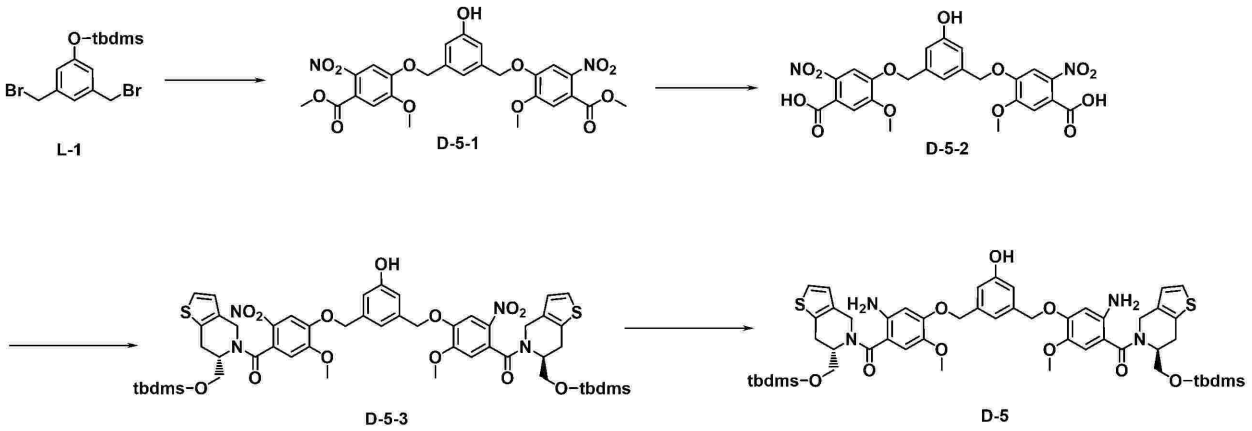
収率７４％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１８７４．３６（Ｍ$^{+}$）。

【０５１６】

実施例：２６　化合物Ｄ－５の調製

【化１６４】



化合物Ｄ－５－１の調製

化合物Ｌ－１（１８９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－２（２３９．６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の溶液を、N_2雰囲気下、室温でK_2CO_3（１６６ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）で処理して、６時間撹拌した。その反応混合物を、ＥＡ（３０ｍＬ×２）、H_2O（１５ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－５－１を得た（２２７．８ｍｇ、８３％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４９（ｓ，２Ｈ），７．０９（ｓ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），５．１６（ｓ，４Ｈ），３．９８（ｓ，６Ｈ），３．９１（ｓ，６Ｈ）。

【０５１７】

化合物Ｄ－５－２の調製

化合物Ｄ－５－１（２７７．８ｍｇ、０．４ｍｏｌ）のＴＨＦ（６．０ｍＬ）、H_2O（４．０ｍＬ）中の溶液を、室温でＬｉＯＨ（８３．５ｍｇ、２．０ｍｏｌ）で処理し、３時間撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を０℃に冷却し、２ＮのＨＣｌ溶液を加えてｐＨ２に調整し、次いで固体を濾過して、H_2O（３０ｍＬ）、エーテル（１００ｍＬ）で洗浄して化合物Ｄ－５－２（２０７．６ｍｇ、９６％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．７２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），５．１７（ｓ，４Ｈ），３．９１（ｓ，６Ｈ）。

【０５１８】

化合物Ｄ－５－３の調製

化合物Ｄ－５－２（６０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、化合物Ｍｏｎｏ－２－２（６８．７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の溶液を、室温、N_2雰囲気下でＰｙＢＯＰ（１４３．４ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）で処理して、ＤＩＰＥＡ（９６μＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を１時間撹拌した。この反応混合物を蒸留水（１０ｍＬ）及びＥＡ（３０ｍＬ×２）でで希釈した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－５－３（７３．１ｍｇ、６２％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０７６（M^+）。

【０５１９】

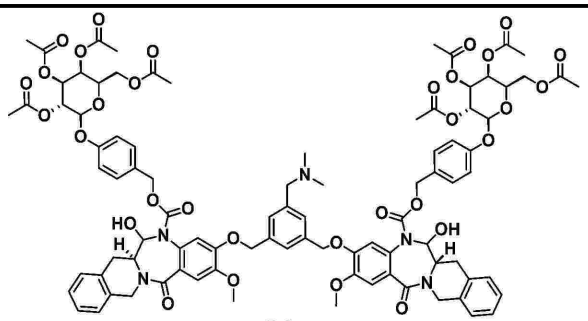
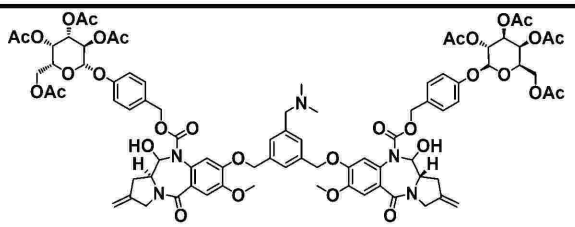
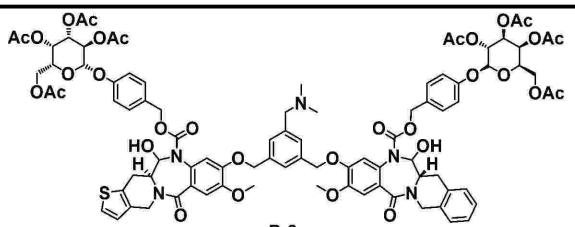
化合物Ｄ－５の調製

ＥＡ（４．０ｍＬ）中の化合物Ｄ－５－３（６５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液を、H_2下、室温で５％Ｐｄ／Ｃ（１２８．６ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。その反応混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで、減圧下で

濃縮して、化合物Ｄ－５（５４．６ｍｇ、８９％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０１６（Ｍ＋）。

【表２】

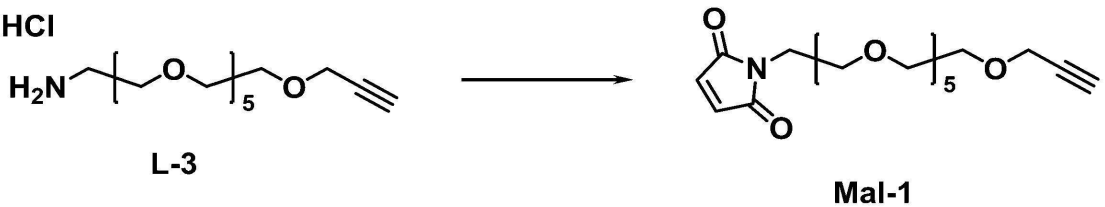
表１．実施例２３に記載の合成経路により合成された化合物。

化合物	構造	分析データ
D-6	 D-6	収率 76% EI-MS m/z:1773(M+1)
D-7	 D-7	収率 83% EI-MS m/z:836.98(M+/2),1673(M++1)
D-8	 D-8	収率 68% EI-MS m/z:890.01(M+/2+1),1779(M+1)。

【０５２０】

実施例：２７　化合物Ｍａｌ－１の調製

【化１６５】



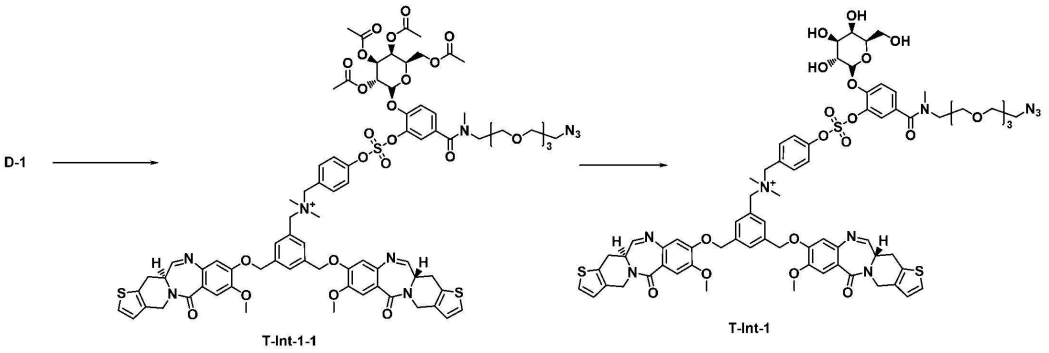
化合物Ｌ－３（９５７．９ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）の飽和ＮａＨＣＯ３（２５ｍＬ）を０℃、Ｎ２雰囲気下でＮ－メトキシカルボニルマレイミド（４１７．５ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）で処理し、３時間撹拌した。その反応物をＥＡ（５０ｍＬ×６）で抽出した。その有機層を、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラム

クロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥＡ＝１：５）で精製し、化合物Ｍａｌ－１（６９０．１ｍｇ、６４％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．７１（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．５８（ｍ，２４Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４００（Ｍ$^{+}$＋１）。

【０５２１】

実施例：２８　化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１の調製

【化１６６】



【０５２２】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１－１の調製

化合物Ｄ－１（３４ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）及び化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１１（６４．２ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の溶液を、室温でＮ$_{2}$雰囲気下で、ＤＩＰＥＡ（１８μＬ，０．１０４ｍｍｏｌ）で処理して、３時間撹拌した。その混合物を、分離して、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１－１（５２．８ｍｇ、７４％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６５６（Ｍ$^{+}$＋１）。

【０５２３】

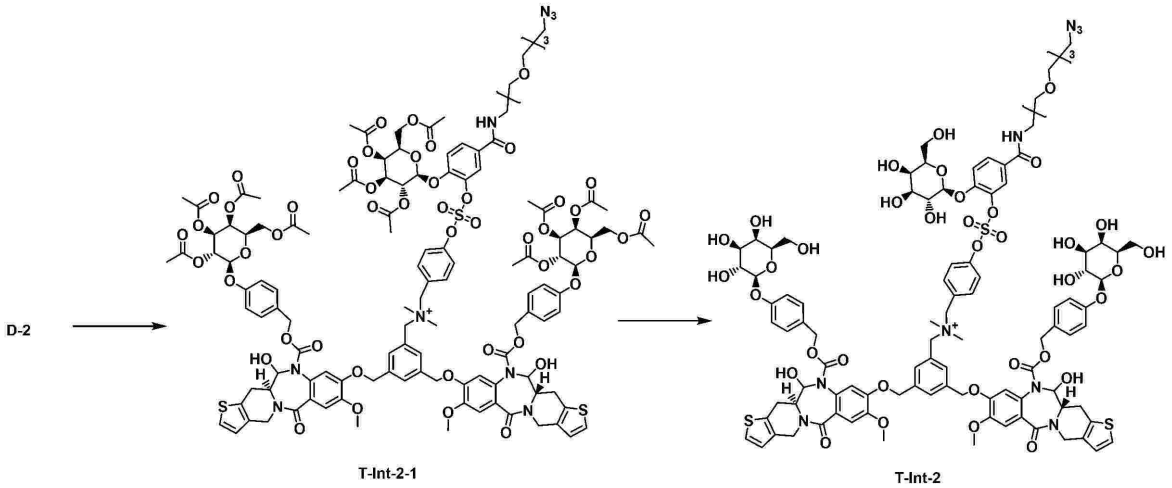
化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１の調製

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１－１（５２．８ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）中の溶液を、０℃で、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２６．４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）で処理して、１時間撹拌した。その混合物を、分離して、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１（４１．１ｍｇ、８６％）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１４８８（Ｍ$^{+}$＋１）を得た。

【０５２４】

実施例：２９　化合物Ｔ－Ｉｎｔ－２の調製

【化１６７】



化合物Ｔ－Ｉｎｔ－２は、実施例２６に記載のものと同様の方法によって合成した。

【０５２５】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－２－１

収率７３％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６３８（Ｍ＋）。

【０５２６】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－２

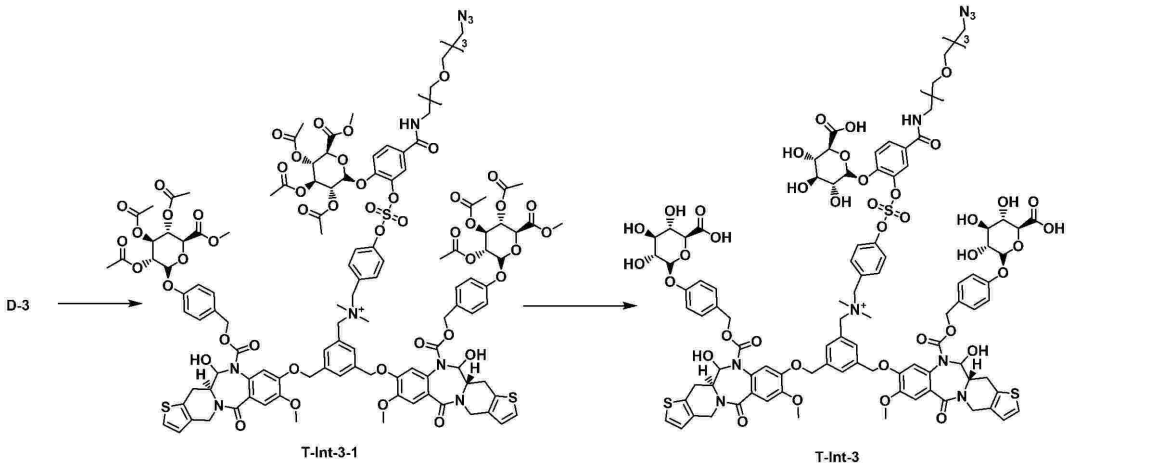
収率６８％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２１３４（Ｍ＋）。

【０５２７】

実施例：３０　化合物Ｔ－Ｉｎｔ－３の調製

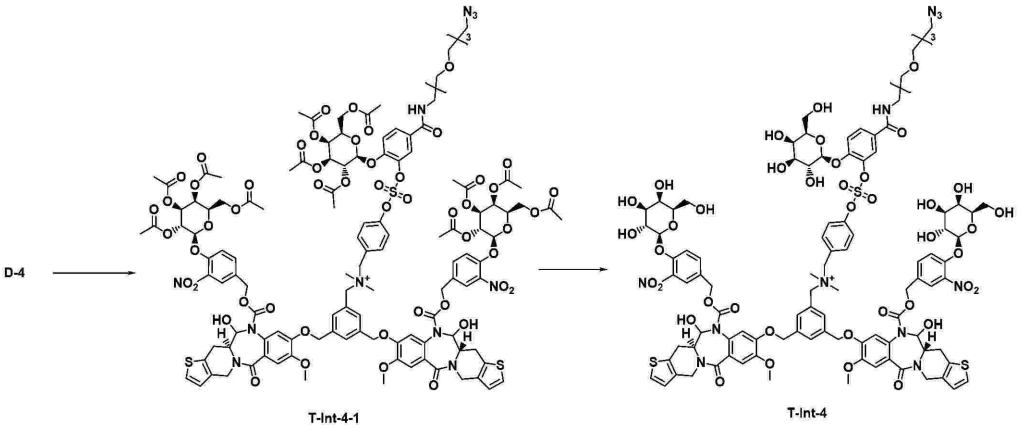
【化１６８】



化合物Ｔ－Ｉｎｔ－３は、実施例２４及び２６に記載したのと同様の方法で合成した。

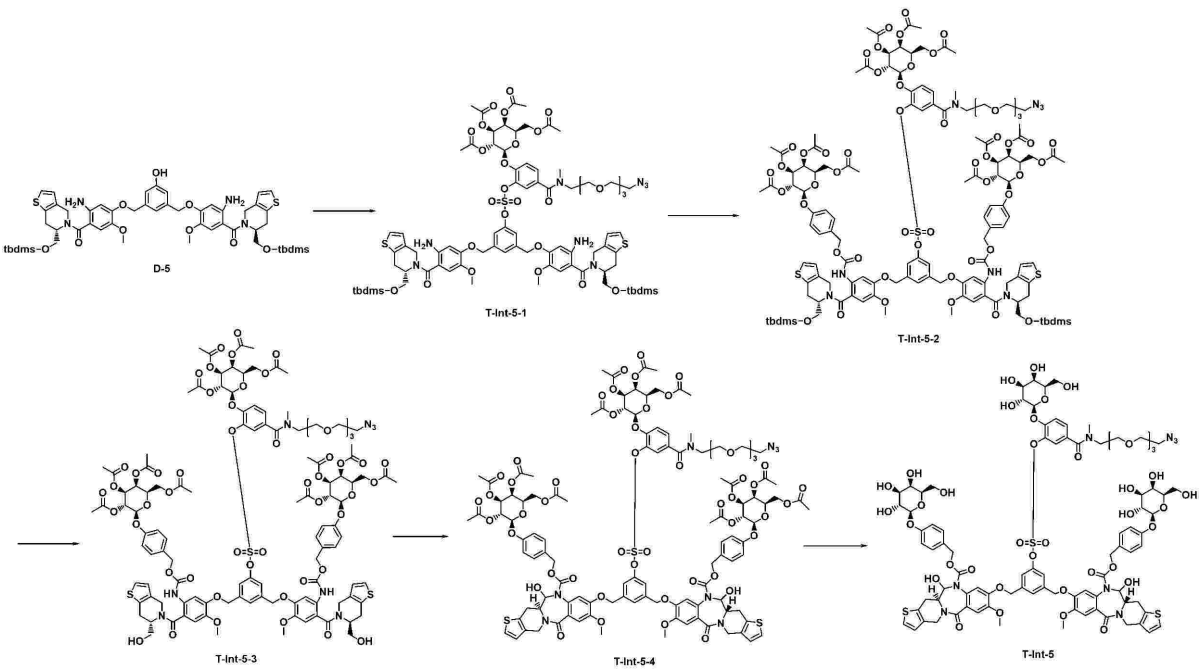
【０５２８】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ３－１
収率８０％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２５９６（Ｍ＋）。
【０５２９】
化合物Ｔ－Ｉｎｔ－３
収率６４％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２１７６（Ｍ＋）。
【０５３０】
実施例：３１　化合物Ｔ－Ｉｎｔ－４の調製
【化１６９】



化合物Ｔ－Ｉｎｔ－４は、実施例２６に記載のものと同様の合成経路によって合成した。
【０５３１】
化合物Ｔ－Ｉｎｔ４－１
収率６８％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１１１２．２０（Ｍ＋／２）。
【０５３２】
化合物Ｔ－Ｉｎｔ－４
収率６３％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３１１（Ｍ＋／２），２６２３（Ｍ＋）。
【０５３３】
実施例：３２　化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５の調製

【化１７０】



【０５３４】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－１の調製

化合物Ｄ－５（１００ｍｇ、０．０９３４ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１４（８４．５ｍｇ、０．１０８３ｍｍｏｌ）の乾燥ＡＣＮ（１．５ｍＬ）中の溶液を、室温にて、N_2雰囲気下でＢＥＭＰ（１１．５μｌ、０．０３９４ｍｍｏｌ）を用いて処理して６時間撹拌した。その反応混合物を、ＥＡ（１０ｍＬ×２）、H_2O（５ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製し、化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－１（６８．３ｍｇ、４６％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８８８（M^+／２）、１７７６（M^+）。

【０５３５】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－２の調製

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－１（３０ｍｇ、０．０１６９ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３（３３．６ｍｇ、０．０５０７ｍｍｏｌ×２）の無水ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の溶液を、室温、N_2雰囲気下でＤＩＰＥＡ（６．４ｕｌ、０．０３７２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２．３ｍｇ、０．０１６９ｍｍｏｌ×４）を用いて処理して、４４時間撹拌した。この反応混合物を、ＥＡ／H_2Oで抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その反応混合物を、分取ＴＬＣにより精製して、化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－２（３５．７ｍｇ、７８％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３６９（M^+／２），２７３７（M^+）。

【０５３６】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－３の調製

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－２（３５．７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（０．６ｍＬ）溶液に、０℃、N_2雰囲気下、ＴＦＡ／ＡＣＮ溶液（０．３ｍＬ、１：１）を滴下し、２．５時間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－３（２２ｍｇ、６７％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２５５（M^+／２），２５０９（M^+＋１）。

【０５３７】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－４の調製

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－３（２２ｍｇ、０．００１ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中の溶液を０℃、$Ｎ_2$雰囲気下でＤｅｓｓＭａｒｔｉｎペルヨージナン（８．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）で処理し、室温で一晩撹拌した。その反応混合物をＥＡ（１０ｍＬ×２）、$Ｈ_2Ｏ$（３ｍＬ）で抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－４（１９．６ｍｇ、８９％）を得た。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２５２（$Ｍ^+$／２），２５０４（$Ｍ^+$＋１）。

【０５３８】

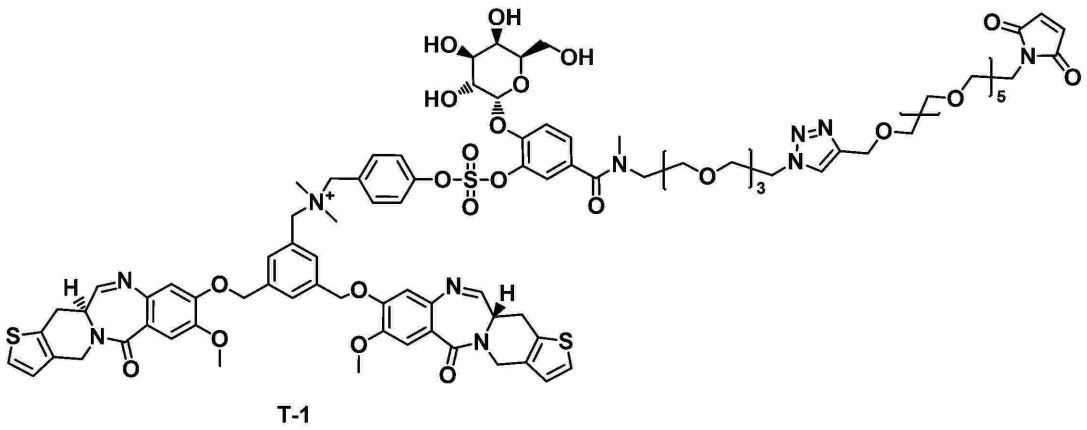
化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５の調製

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５－４（１９．６ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＡＣＮ（１．０ｍｌ／１．０ｍＬ）中の溶液を０℃で$Ｋ_2ＣＯ_3$（９．５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）で処理し、２．５時間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－Ｉｎｔ－５（１０．３ｍｇ、６６％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０００（$Ｍ^+$／２），２０００（$Ｍ^+$）。

【０５３９】

実施例：３３　化合物Ｔ－１の調製

【化１７１】



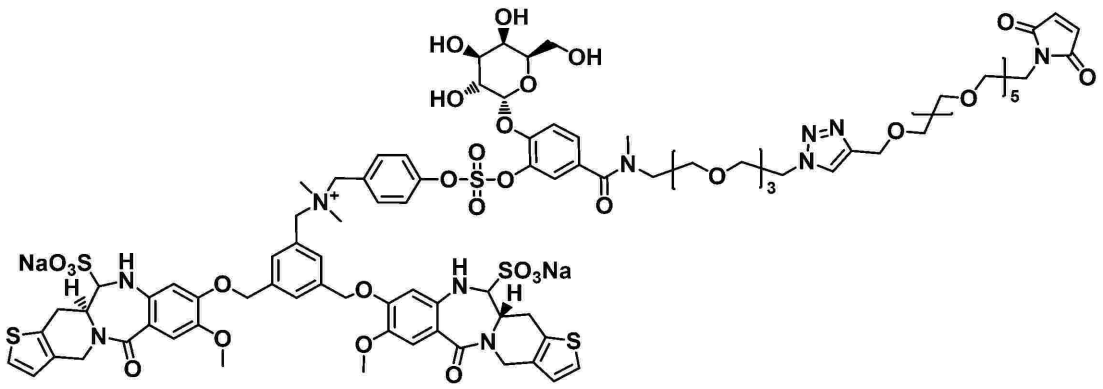
T-1

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１（１０ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、Ｍａｌ－１（４．０ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３．２ｍＬ）、$Ｈ_2Ｏ$（０．８ｍＬ）中の溶液に、室温にて、$Ｎ_2$窒素雰囲気下で１Ｍのアスコルビン酸ナトリウム（１３μＬ、０．０１３ｍｍｏｌ）及び０．１Ｍの$ＣｕＳＯ_4$（２６μＬ、０．００２６ｍｍｏｌ）を用いて処理して、４０分間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－１（６．６ｍｇ、５１％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１８８８（$Ｍ^+$）。

【０５４０】

実施例：３４　化合物Ｔ－２の調製

【化１７２】



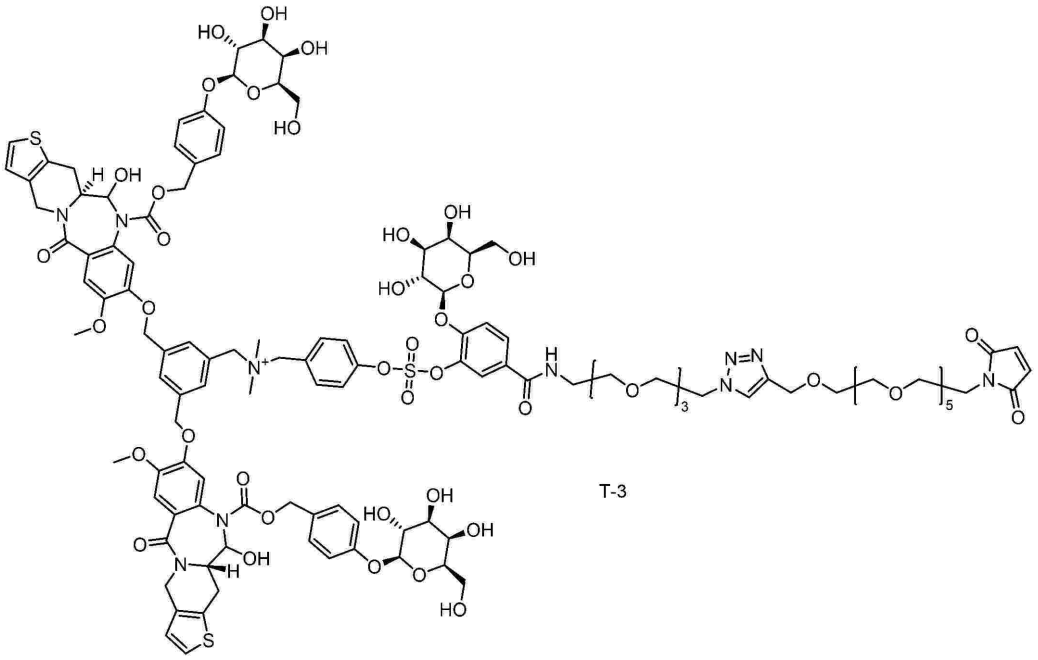
T-2

化合物Ｔ－１（２．４ｍｇ、０．００１３ｍｍｏｌ）の０．１％ギ酸のH_2O（１．０ｍＬ）の中の溶液に、室温にて、ＮａＨＳＯ$_3$を使用して処理して、６時間撹拌した。その反応混合物を凍結乾燥して、化合物Ｔ－２（２．７ｍｇ、定量的）を得た。

【０５４１】

実施例：３５　化合物Ｔ－３の調製

【化１７３】



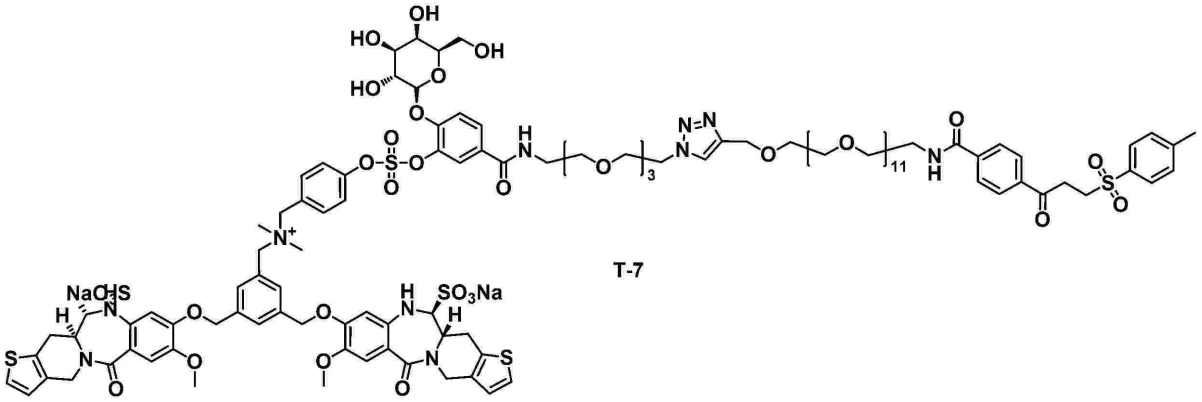
T-3

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－２（２．５ｍｇ、０．００１２ｍｍｏｌ）、Ｍａｌ－２（１．４ｍｇ、０．００３５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２００μＬ）、H_2O（２００μＬ）中の溶液を、室温にて、N_2雰囲気下で、ＣｕＢｒ（０．５ｍｇ、０．００３５ｍｍｏｌ）で処理して、１時間撹拌した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣ（水中０．１％ギ酸／ＡＣＮ中０．１％ギ酸）により精製して、化合物Ｔ－２３（１．８ｍｇ、６１％）を得た；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２６７（M^+／２）、２５３４（M^+＋１）。

【０５４２】

実施例：３６　化合物Ｔ－７の調製

【化１７４】



T-7

Ｔ－７は、文献ＷＯ２０２０／０８９６８７に記載のものと同様の合成経路によって合成した。

収率９２％：

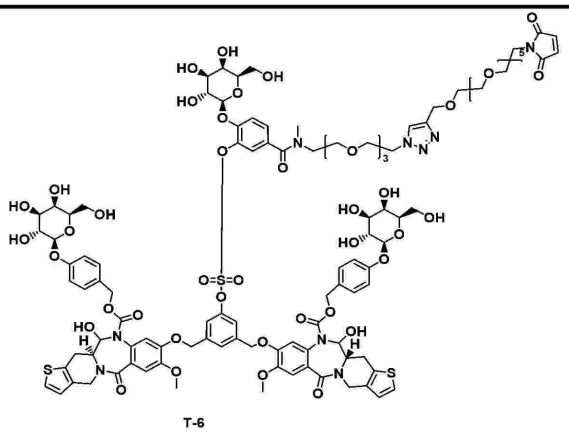
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２５８０（Ｍ＋１）。

【０５４３】

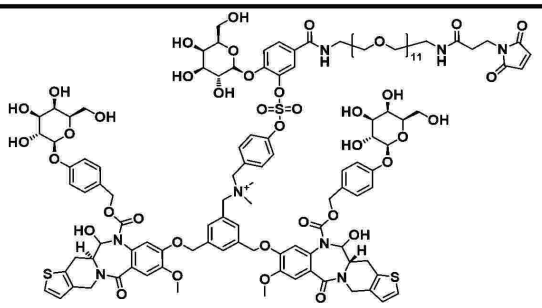
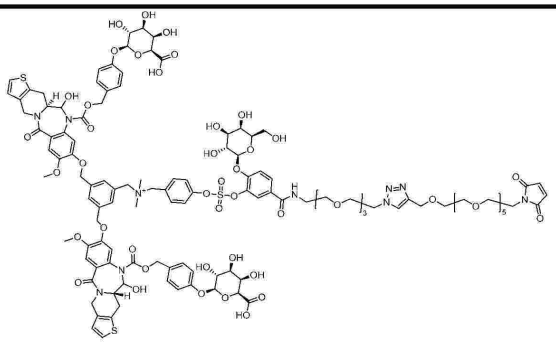
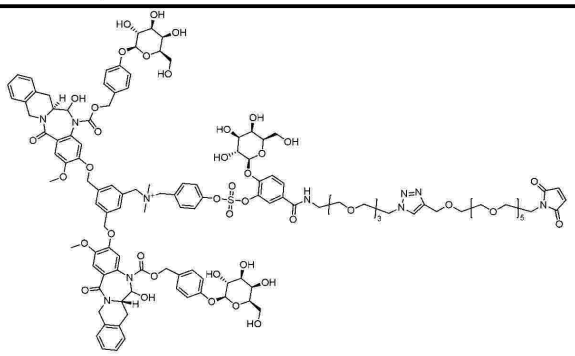
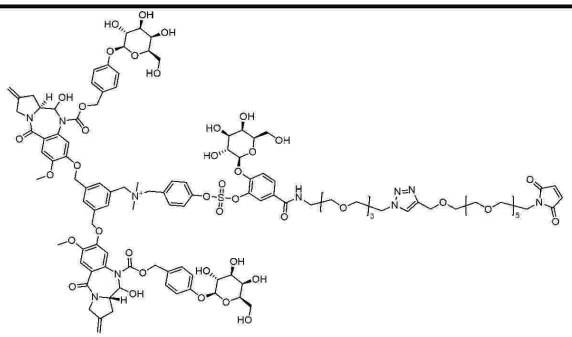
実施例：３７　追加の化合物の調製

【表３－１】

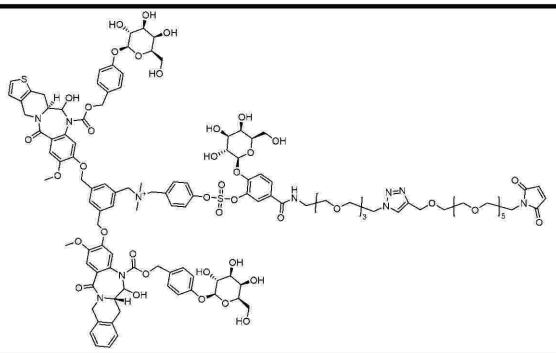
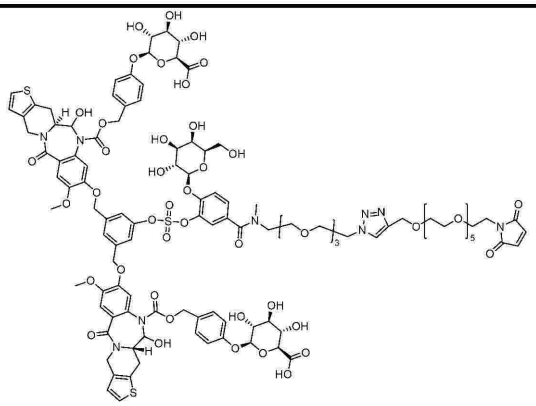
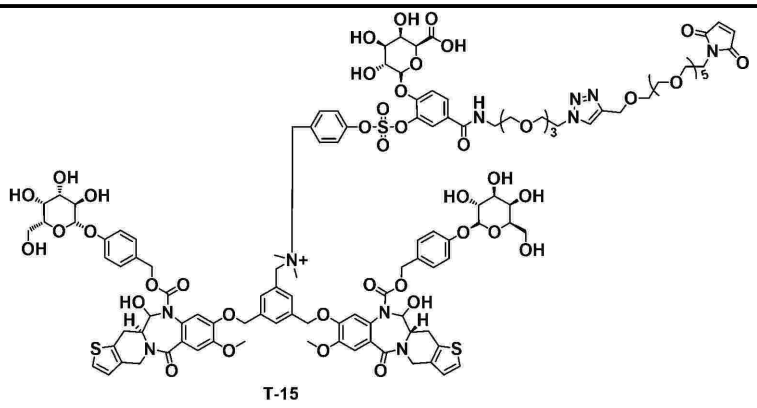
表２：実施例３３に記載のものと同様の合成経路によって合成した化合物。

化合物	構造	分析データ
T-4		収率 58% EI-MS m/z:1288(M^+/2), 2576(M^++1)。
T-5		収率 63% ESI-MS m/z:1312(M^+/2), 2623(M^+)。
T-6	 T-6	収率 63% ESI-MS m/z:1200(M^+/2), 2399(M^+)。

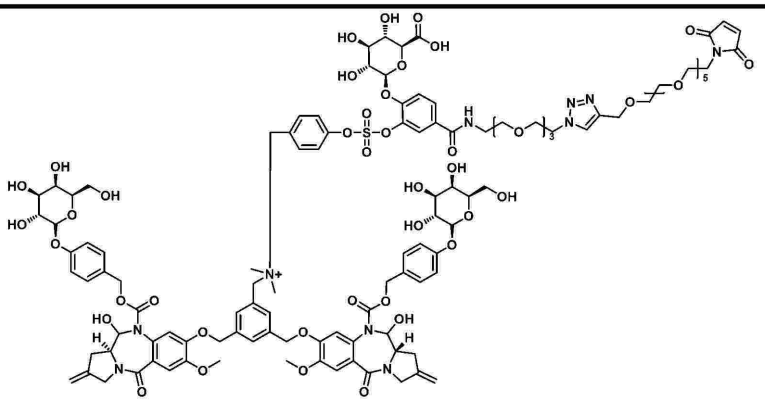
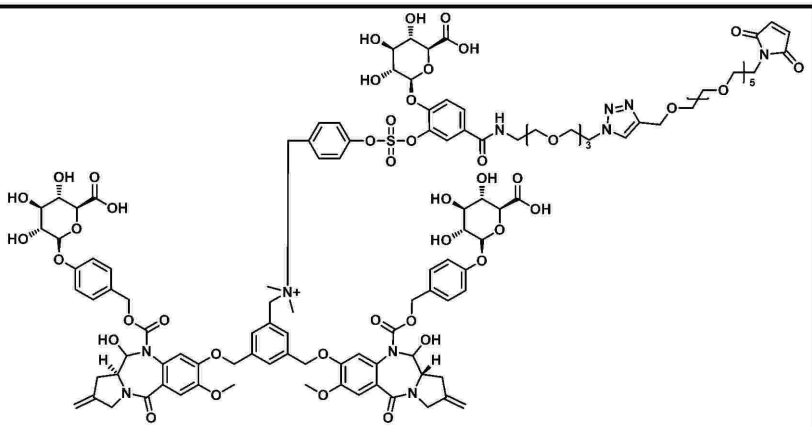
【表３－２】

T-9		収率 60% ESI-MS m/z:1305(M+/2)。
T-10		収率 54% ESI-MS m/z:1281(M/2)+1, 2562(M+1)
T-11		収率 74% EI-MS m/z:1260(M+/2+1),2519(M+)。
T-12		収率 63% EI-MS m/z:1210(M+/2)。

【表３－３】

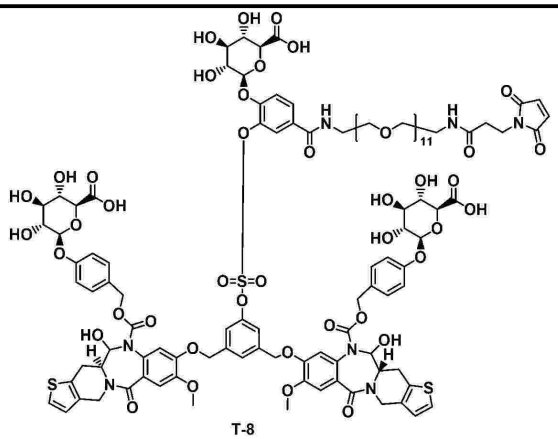
T-13		収率 70% EI-MS m/z:1263(M+/2)。
T-14		収率 54% ESI-MS m/z:1281(M/2)$^{+1}$, 2562(M^++1)。
T-15	 T-15	収率 68% ESI-MS m/z:1273(M^+/2)

【表３－４】

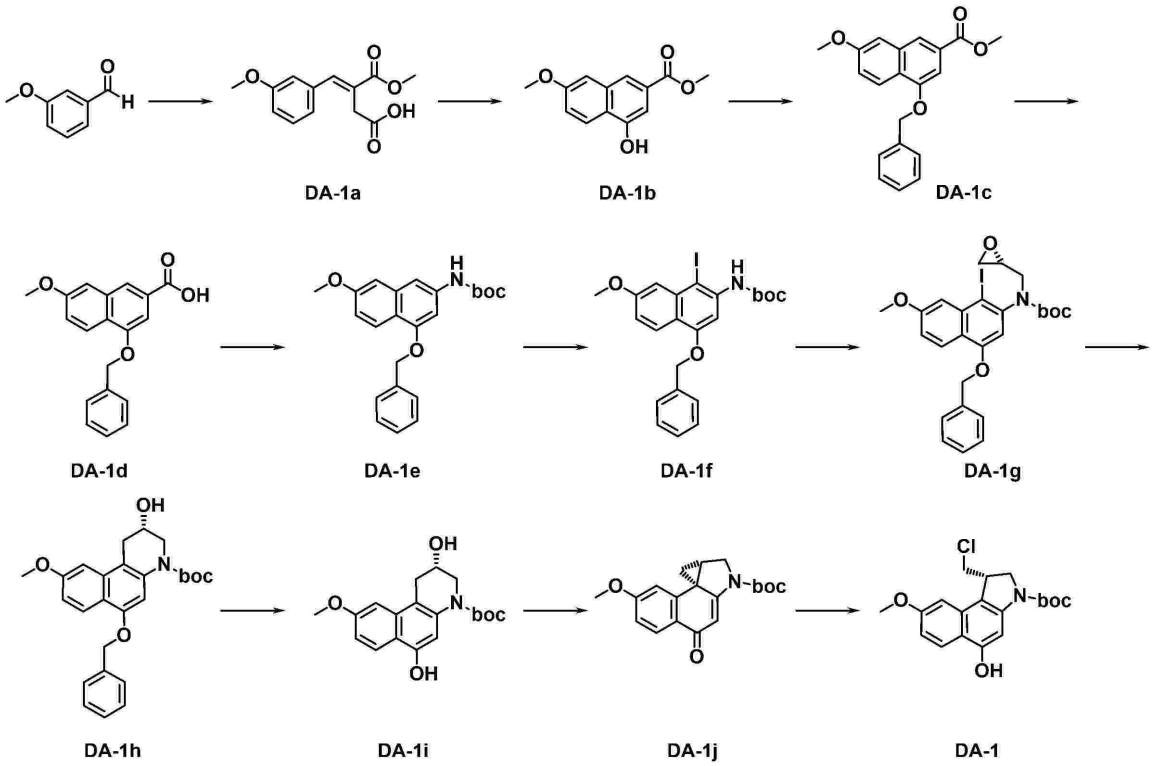
T-16	 T-16	収率 75% ESI-MS m/z:1218.33(M^+/2)
T-17	 T-17	収率 78% ESI-MS m/z:1231.87(M^+/2),2464.14(M^++1)。

【表４】

表３：実施例３０に記載のものと同様の合成経路によって合成した化合物。

化合物	構造	分析データ
T-8	 T-8	収率 47% EI-MS m/z:1253(M^+/2)

【０５４４】
実施例：３８　化合物ＤＡ－１の調製
【化１７５】



【０５４５】
化合物ＤＡ－１ａの調製
コハク酸ジメチル（９．５８ｍＬ、７３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅの０．５ＭのＭｅＯＨ溶液（２２０ｍＬ、１１０ｍｍｏｌ）及びｍ－アニスアルデヒド（１０ｇ、７３．４ｍｍｏｌ）を、$Ｎ_2$雰囲気下、室温で加えた。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。その反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。その後、２Ｍ塩酸で中和し、水で希釈した。その生成物をＥＡで抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物ＤＡ－１ａ（１８．３ｇ、定量）をオレンジ色の油として生成し、これをさらに精製することなく使用した。
【０５４６】
化合物ＤＡ－１ｂの調製
乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の化合物ＤＡ－１ａ（１８．３ｇ、７３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温、$Ｎ_2$雰囲気下でＴＦＡＡ（１１．２ｍＬ、８０．７４ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を、８０℃で１時間攪拌した。この反応混合物を、$Ｋ_2ＣＯ_3$水溶液で中和した。その生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、$ＮａＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＡ－１ｂ（８．３ｇ、４８％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１４－８．１１（ｍ，２Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，３Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３３（$Ｍ^+$＋１）。
【０５４７】
化合物ＤＡ－１ｃの調製
化合物ＤＡ－１ｂ（６．１ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２５ｍＬ）溶液に、

０℃でK_2CO_3（５．４３ｇ、３９．３ｍｍｏｌ）及び臭化ベンジル（３．４ｍＬ、２８．８ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下で加えた。その反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。その反応混合物を室温に冷却した。その後、２Ｍ塩酸で中和し、水で希釈した。その生成物をＥＡで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＡ－１ｃ（５．２ｇ、６１％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，２Ｈ）７．２４－７．１７（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ）

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３２３（M^+＋１）。

【０５４８】

化合物ＤＡ－１ｄの調製

トルエン（３０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の化合物ＤＡ－１ｃ（５．２ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下で４ＭのＮａＯＨ（３２．２ｍＬ、１２９ｍｍｏｌ）を加えた。４時間撹拌した後、１／３容量まで濃縮し、次いで４ＭのＨＣｌで酸性化した。その生成物をＥＡで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物ＤＡ－１ｄ（４．５５ｇ、９２％）をオレンジ色の油状物として生成し、これをさらに精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．３６（ｍ，４Ｈ）７．２５－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ）

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３０９（M^+＋１）。

【０５４９】

化合物ＤＡ－１ｅの調製

トルエン（２５．０ｍＬ）中の化合物ＤＡ－１ｄ（４．２０ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（２．０８ｍＬ、１４．９６ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＡ（３．２０ｍＬ、１４．９６ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＨ（３．４０ｍＬ、３５．３６ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下で加えた。その反応混合物を８０℃で１．５時間撹拌した。その混合物を室温で冷却した後、ＥｔＯＡｃ及びNa_2CO_3水溶液を加え、その層を分離した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＡ－１ｅを得た（４．４９ｇ、８７％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，２Ｈ）７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３７９（M^+）。

【０５５０】

化合物ＤＡ－１ｆの調製

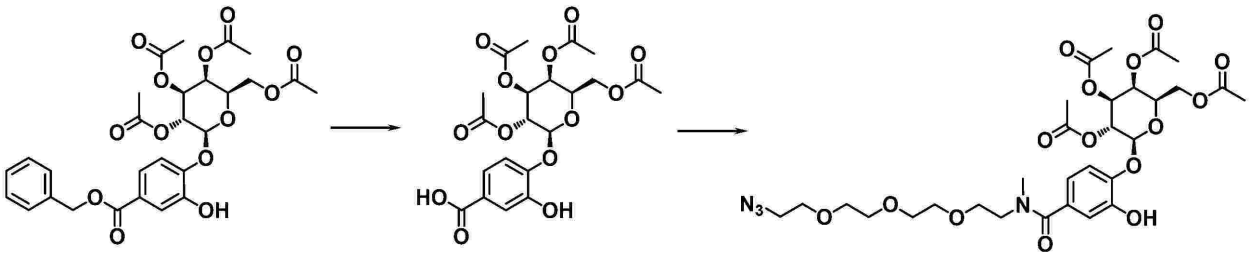
ＤＭＳＯ（１１５ｍＬ）中の化合物ＤＡ－１ｅ（８．７０ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、室温でＮＩＳ（５．４０ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）を加えた。１時間撹拌した後、その反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＡ－１ｆを得た（１０．５ｇ、９１％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ）７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），１．５８（ｓ，９Ｈ）

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５０６（M^+＋１）。

【０５５１】
化合物ＤＡ－１ｇの調製
化合物ＤＡ－１ｆ（１．０ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（７．３０ｍＬ）に溶解し、０℃で６０％のＮａＨ（１１９ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）で脱プロトン化し、（Ｓ）－グリシジル３－ニトロベンゼンフルホネート（６１７ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を用いて室温で１．５時間アルキル化した。その反応物をNH_4Cl水溶液の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＡ－１ｇを得た（１。０４ｇ、９４％）。
^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２５－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ）７．５４－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．６９（ｍ，１Ｈ），５．３２－５．１７（ｍ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：５８３（M^+＋Ｎａ）。
【０５５２】
化合物ＤＡ－１ｈの調製
乾燥ＴＨＦ（２３．０ｍＬ）中の化合物ＤＡ－１ｇ（２．０ｇ、３．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、－４０℃でＴｕｒｂｏ ｇｒｉｇｎａｒｄの１．３ＭのＴＨＦ（２２．０ｍＬ、２８．５ｍｍｏｌ）中の溶液を加えた。２０分間撹拌した後、その温度を室温までゆっくりと上昇させた。その混合物をさらに３時間撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチした。その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＡ－１ｈを得た（１．３０ｇ、８５％）。
^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：４３６（M^+＋１）。
【０５５３】
化合物ＤＡ－１ｉの調製
化合物ＤＡ－１ｈ（１．０ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５５ｍＬ）及びメタノール（３７ｍＬ）中の溶液に、ギ酸アンモニウム（２．１８ｇ、３４．５ｍｍｏｌ）及び５％のＰｄ／Ｃ（１．４７ｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）を、H_2雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温で１時間撹拌した。その反応混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）に通して濾過し、減圧下で濃縮した。この化合物ＤＡ－１ｉをさらに精製することなく直接次のステップに使用した（８１０ｍｇ、定量的）。
^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８６－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：３４５（M^+）。
【０５５４】
化合物ＤＡ－１ｊの調製
トルエン（７８．０ｍＬ）中の化合物ＤＡ－１ｉ（８１０ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2雰囲気下で、ＡＤＤＰ（２．９８ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）及びBu_3P（２．９５ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を室温で１時間撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物

ＤＡ－１ｊ（５７０ｍｇ、７４％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３１（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．６８（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３２８（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０５５５】
化合物ＤＡ－１の調製
化合物ＤＡ－１ｊ（５７０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）をＥＡ（２９．０ｍＬ）に溶解した。１，４－ジオキサン中４ＭのＨＣｌ（２．５０ｍＬ）を、Ｈ$_{2}$雰囲気下、－７８℃で加えた。２０分間撹拌した後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。この化合物ＤＡ－１をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（６４０ｍｇ、９９％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．０８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．５２（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｓ，９Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３６４（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０５５６】
実施例：３９　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０１の調製
【化１７６】



【０５５７】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０１－１の調製
ＥＡ（４７０ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ６－４（５．４ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｈ$_{2}$下、室温でＰｄ／Ｃ（５％、５００ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を、４．５時間撹拌し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。この化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０１－１をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（４．９７ｇ、定量的）。
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５１－５．４５（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０９（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，８．４Ｈ）。
【０５５８】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０１の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０１－１（１．０７ｇ、２．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１１．０ｍＬ）中の溶液に、化合物Ｌ－２（７３０ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、ＰｙＢＯＰ（１．

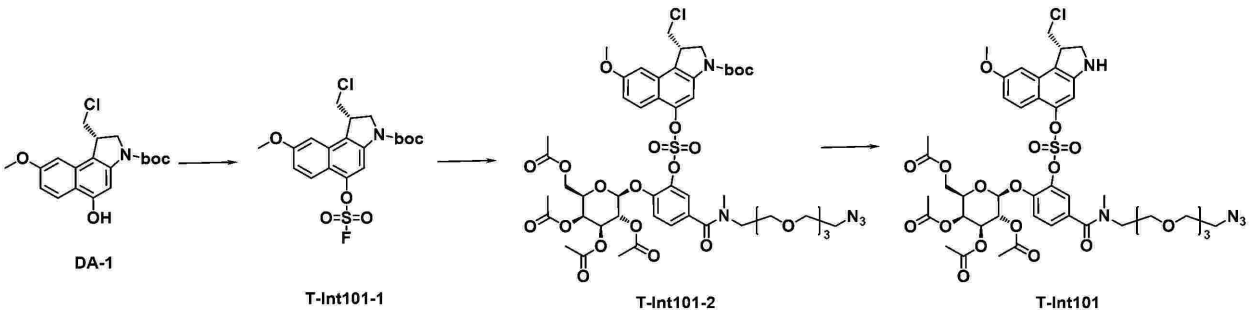
３８ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．９６ｍＬ、５．５３ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温で１時間撹拌した。その反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０１を得た（１．１７ｇ、７６％）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６９９（Ｍ＋１）。

【０５５９】

実施例：４０　化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１の調製

【化１７７】



【０５６０】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１－１の調製

化合物ＤＡ－１（３３０ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．０ｍＬ）中の溶液に、Et_3N（０．５１０ｍＬ、３．６３ｍｍｏｌ）を室温にて、N_2雰囲気下で加えた。SO_2F_2ガスを、バルーンを介して導入し、その混合物を室温で４５分間撹拌した。その混合物を、ＤＣＭで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１－１を得た（３０６ｍｇ、７６％）。

^1H　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２０－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｂｒｓ，１Ｈ），４．１８－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｓ，９Ｈ）

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４６８（Ｍ＋＋Ｎａ）。

【０５６１】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１－２の調製

化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１－１（１５０ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５０ｍＬ）中の溶液に、Ｉｎｔ－ＴＧ１０１（２４７ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）及びＢＥＭＰ（８４μＬ、０．３０２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、０℃で加えた。その反応混合物を、室温で４０分間撹拌した。その反応を水でクエンチして、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１－２を得た（３４４ｍｇ、９１％）。

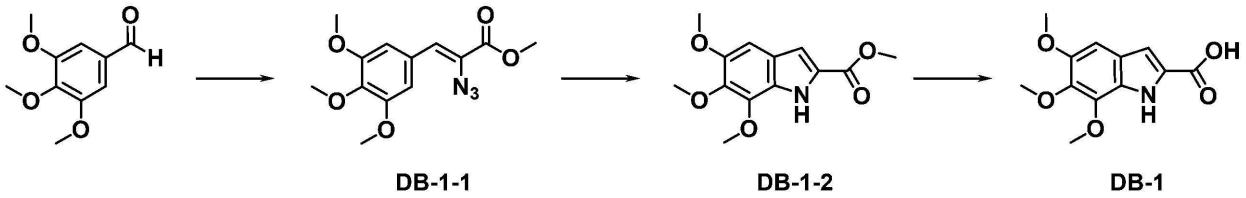
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１１２４（Ｍ＋）。

【０５６２】

化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１の調製

化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１－２（１４０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．０ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下、室温で１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）中の塩化水素４．０Ｍ溶液を加えた。１．５時間撹拌した後、この反応混合物を、ＤＣＭで希釈し、減圧

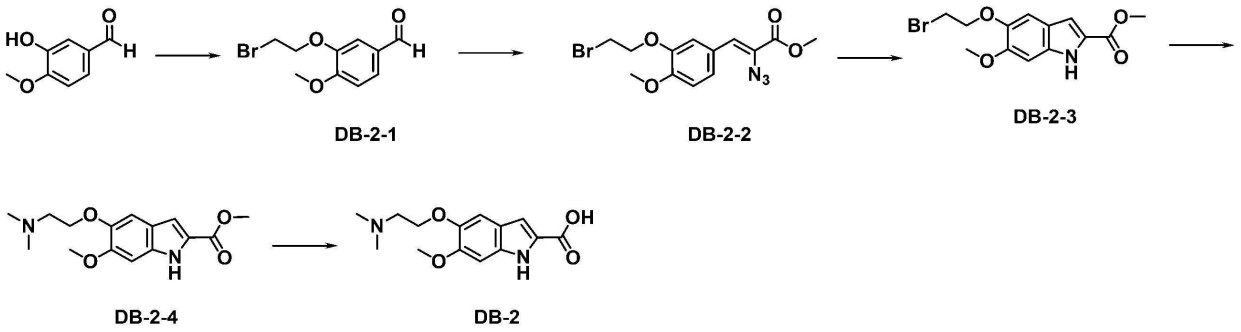
下で濃縮した。化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０１をさらに精製することなく次のステップで使用した。（１２８ｍｇ、９７％）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０２４（Ｍ$^{+}$）。
【０５６３】
実施例：４１　化合物ＤＢ－１の調製
【化１７８】



DB-1-1　DB-1-2　DB-1

【０５６４】
化合物ＤＢ－１－１の調製
メタノール溶液（５２．８ｍＬ、２６．４ｍｍｏｌ）中のナトリウムメトキシドの０．５Ｍ溶液に、３，４，５－トリメトキシベンズアルデヒド（６５０ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）及びアジド酢酸メチル（３．８１ｇ、３３．１ｍｍｏｌ、ＣＡＳ番号１８１６－９２－８）のＭｅＯＨ（５．３０ｍＬ）中の溶液を、－２０℃で、$Ｎ_{2}$雰囲気下で添加した。その反応混合物を、０℃で６時間撹拌した。冷水を加えた後、得られた沈殿物を濾取した。その固体を水で洗浄し、真空中で乾燥させて、化合物ＤＢ－１－１（６４０ｍｇ、６６％）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）δ７．１０（ｓ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）
【０５６５】
化合物ＤＢ－１－２の調製
$Ｎ_{2}$雰囲気下、室温で化合物ＤＢ－１－１（１００ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）のｐ－キシレン（３．４０ｍＬ）中の溶液に。この反応混合物を１８０℃で３０分間撹拌した。この反応混合物を、室温にて冷却し、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１－２を得た（９２．０ｍｇ、定量的）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）δ７．１０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，６Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６６（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０５６６】
化合物ＤＢ－１の調製
化合物ＤＢ－１－２（１．０ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）のメタノール／$Ｈ_{2}Ｏ$／１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ／５．００ｍＬ／１０．０ｍＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３１６ｍｇ、７．５４ｍｍｏｌ）を、０℃、$Ｎ_{2}$雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応をＨＣｌでクエンチした後、得られた沈殿物を濾取した。その固体を水で洗浄し、真空乾燥して化合物ＤＢ－１（８３０ｍｇ、８８％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）δ７．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２５２（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０５６７】
実施例：４２　化合物ＤＢ－２の調製

【化１７９】



DB-2-1　DB-2-2　DB-2-3

DB-2-4　DB-2

【０５６８】

化合物ＤＢ－２－１の調製

１．６ＮのＮａＯＨ溶液（４１．１ｍＬ）中のイソバニリン（５．０ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下で１，２－ジブロモエタン（１７．１ｍＬ、１９７ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を一晩還流した。その反応が完了した後、その混合物を室温に冷却した。その反応混合物を、ＭＣで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－２－１を得た（５．６０ｇ、６６％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．８５（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６０（M^+＋１）。

【０５６９】

化合物ＤＢ－２－２及びＤＢ－２－３は、実施例４１の化合物ＤＢ－１－２の製造方法と同様の方法で合成した。

【０５７０】

化合物ＤＢ－２－２

収率１８％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）

【０５７１】

化合物ＤＢ－２－３

収率７３％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１４（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）

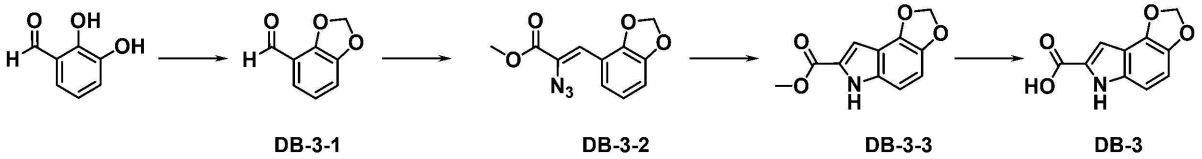
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３２９（M^+＋１）。

【０５７２】

化合物ＤＢ－２－４の調製

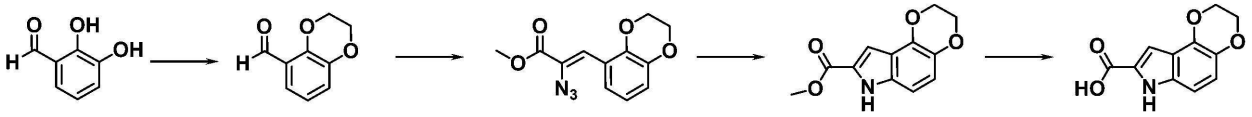
化合物ＤＢ－２－３（１００ｍｇ、０．３０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５０ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下でジメチルアミン（０．７７ｍＬ、１．５３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２．２ｍｇ、０．３０５ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を、室温で１

時間撹拌した。その反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－２－４を得た（９０．０ｍｇ、定量的）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２９３（M^+＋１）。
【０５７３】
化合物ＤＢ－２の調製
化合物ＤＢ－２－４（４５．０ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０ｍＬ）中の溶液を０℃、N_2雰囲気下で、２ＮのＮａＯＨ溶液（０．９２ｍＬ、１．８５ｍｍｏｌ）で処理して、一晩撹拌した。その混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物ＤＢ－２（５３ｍｇ、定量的）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１１．６（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．４８－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，６Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２７９（M^+＋１）。
【０５７４】
実施例：４３　化合物ＤＢ－３の調製
【化１８０】



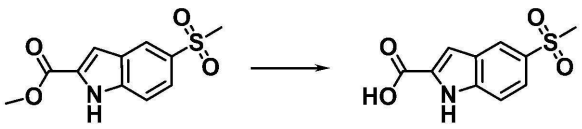
【０５７５】
化合物ＤＢ－３－１の調製
２，３－ジヒドロキシベンズアルデヒド（５．０ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）中の溶液に、炭酸カリウム（１５．１ｇ、１０９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を１時間撹拌した後、ジブロモメタン（７．５５ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を－７５℃で４時間撹拌した。その反応物を、２ＮのＨＣｌでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－３－１を得た（４．０８ｇ、７５％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．１（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｓ，２Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５１（M^+＋１）。
【０５７６】
化合物ＤＢ－３は、実施例４１の化合物ＤＢ－１の調製方法と同様の方法で合成した。
【０５７７】
化合物ＤＢ－３－２
収率７９％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）
【０５７８】
化合物ＤＢ－３－３

収率３１％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１３－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３８（２Ｍ）。
【０５７９】
化合物ＤＢ－３
収率２７％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－Ｄ$_4$）δ６．９１－６．８１（ｍ，３Ｈ），５．９４（Ｓ，２Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２０６（Ｍ$^+$＋１）。
【０５８０】
実施例：44　化合物ＤＢ－４の調製
【化１８１】



化合物ＤＢ－４は、実施例４３に記載のものと同様の方法によって合成した。
【０５８１】
化合物ＤＢ－４－１
収率９２％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．３６（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８９（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．３１（ｍ，２Ｈ）。
【０５８２】
化合物ＤＢ－４－２
収率７５％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８０－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．３４－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）。
【０５８３】
化合物ＤＢ－４－３
収率６５％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２２－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．８７（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４６７（２Ｍ）。
【０５８４】
化合物ＤＢ－４
収率７１％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０６（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．２５（ｍ，２Ｈ）
【０５８５】
実施例：４５　化合物ＤＢ－５の調製

【化１８２】



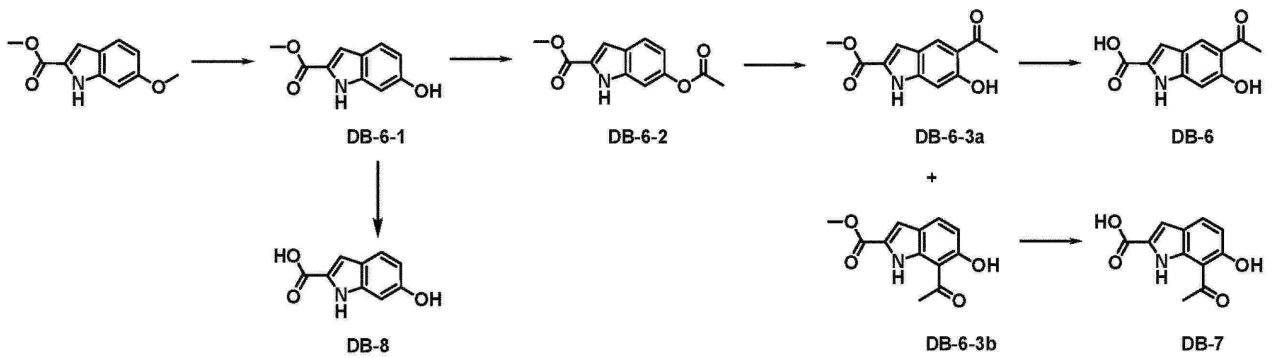
DB-5

化合物ＤＢ－５は、実施例４４の化合物ＤＢ－４の調製方法と同様の方法で合成した。
収率９９％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＤＭＳＯ）δ１２．３（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３９（Ｍ＋）。

【０５８６】

実施例：４６　化合物ＤＢ－６、ＤＢ－７及びＤＢ－８の調製

【化１８３】



DB-6-1　DB-6-2　DB-6-3a　DB-6　DB-8　DB-6-3b　DB-7

【０５８７】

化合物ＤＢ－６－１の調製

乾燥ＤＣＭ（９７ｍＬ）中のメチル６－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート（２ｇ、９．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、－４０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で三臭化ホウ素（３９ｍＬ、３７．９６ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１Ｍ）を滴下した。０℃で５時間撹拌した後、$ＮａＨＣＯ_3$溶液（５０ｍＬ）を加えて反応をクエンチさせ、ＤＣＭ（２５０ｍＬ×３）、$Ｈ_2Ｏ$（２００ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－６－１を得た（１．５ｇ、８０％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．８２（ｍ，１），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１９１（$Ｍ^+$）。

【０５８８】

化合物ＤＢ－６－２の調製

化合物ＤＢ－６－１（７００ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の溶液に、無水酢酸（０．３８ｍＬ、４．０３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．０２ｍＬ、７．３２ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。室温で２時間撹拌した後、その混合物をＥＡ（

２５０ｍＬ×３）、H_2O（２００ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－６－２を得た（８００ｍｇ、９４％）。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８８（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３４（M^+＋１）。

【０５８９】

化合物ＤＢ－６－３ａ及びＤＢ－６－３ｂの調製

化合物ＤＢ－６－２（１０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（０．００５ｍＬ、０．０４３ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．００５ｍＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、室温で添加した。１１０℃で１時間撹拌した後、$NaHCO_3$溶液（０．５ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥＡ（１５ｍｌ×３）、H_2O（１０ｍｌ）で抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－６－３ａを得た（４．６ｍｇ、４６％）。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１２．２８（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３４（M^+＋１）。

【０５９０】

化合物ＤＢ－６－３ｂ
収率４８％
^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．０６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３４（M^+＋１）。

【０５９１】

化合物ＤＢ－６及びＤＢ－７の調製

ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の化合物ＤＢ－６－３ａ（１４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下で水酸化リチウム一水和物（７．６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。６０℃で３時間撹拌した後、２ＮのＨＣｌ溶液（１ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥＡ（１５ｍｌ×３）、H_2O（１０ｍｌ）で抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物ＤＢ－６（１３ｍｇ、１００％）を生成し、これをさらに精製することなく使用した。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２２０（M^+＋１）。

【０５９２】

化合物ＤＢ－６－７
収率９９％
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２２０（M^+＋１）。

【０５９３】

化合物ＤＢ－８の調製

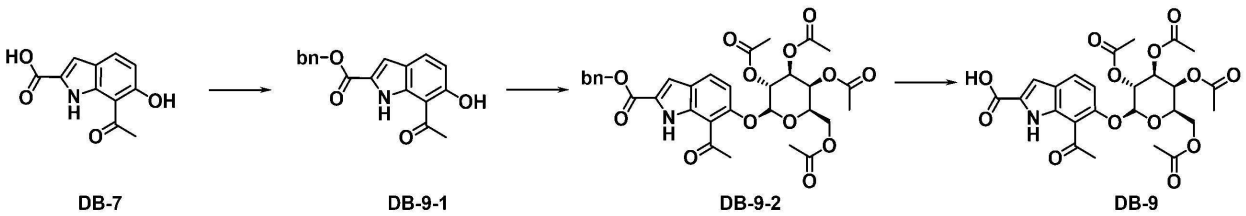
化合物ＤＢ－８は、実施例４６の化合物ＤＢ－６の調製方法と同様の方法で合成した。
収率９９％
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．３２（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ）

，６．７７（ｓ，１Ｈ），６．６１－６．５８（ｍ，１Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１７８（Ｍ＋＋１）。

【０５９４】

実施例：４７　化合物ＤＢ－９の調製

【化１８４】



【０５９５】

化合物ＤＢ－９－１の調製

化合物ＤＢ－７（９０ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１９３ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）及び臭化ベンジル（０．０７９ｍＬ、０．６５８ｍｍｏｌ）を室温でN_2雰囲気下で加えた。この反応物を４時間室温にて、N_2雰囲気下で撹拌した。その反応が完了した後、反応混合物をＥＡ（５０ｍＬ×３）、H_2O（５０ｍＬ）で抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ９－１を得た（９９ｍｇ、７８％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．０６（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３６（ｍ，５Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３１０（Ｍ＋＋１）。

【０５９６】

化合物ＤＢ－９－２の調製

化合物ＤＢ－９－１（５ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中の溶液に、Ｉｎｔ－ＴＧ１（６６．５ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、酸化銀（５６．３ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）及びモレキュラーシーブ（２００ｍｇ）を、室温、N_2雰囲気下で添加した。同じ温度で１８時間撹拌した後、その反応物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物ＤＢ－９－２（３．２ｍｇ、３１％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．０５（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

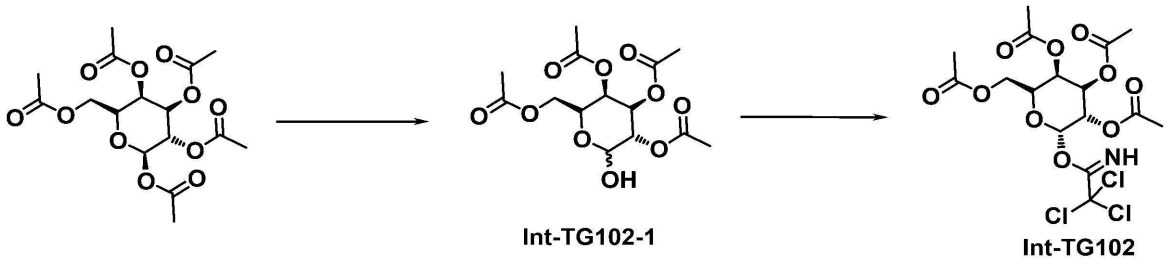
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６６２（Ｍ＋＋Ｎａ）。

【０５９７】

化合物ＤＢ－９の調製

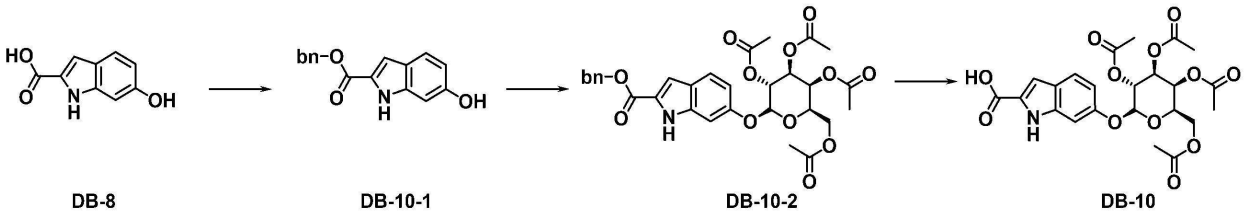
化合物ＤＢ－９－２（３．２ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５％、１ｍｇ、０．０００５ｍｍｏｌ）を室温、H_2下で添加した。その混合物を、１時間撹拌し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。この化合物ＤＢ－９をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（

２．７ｍｇ、１００％）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５７２（Ｍ＋＋Ｎａ）。
【０５９８】
実施例：４８　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０２の調製
【化１８５】



【０５９９】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０２－１の調製
β－Ｄ－ガラクトースペンタアセテート（１ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、３－（ジメチルアミノ）１－プロピルアミン（１．６１ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）を、室温、Ｎ２雰囲気下で加えた。同じ温度で３時間撹拌した後、その反応物をＥＡ（２５０ｍｌ×３）、Ｈ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０２－１（８９１ｍｇ、１００％）を生成し、これをさらに精製せずに使用した。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３７１（Ｍ＋＋Ｎａ）。
【０６００】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０２の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０２－１（８９１ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液に、トリクロロアセトニトリル（２．５７ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（０．３ｍＬ、２．０５ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２雰囲気下で加えた。室温で３０分間撹拌した後、その反応物をＤＣＭ（２５０ｍＬ×３）、Ｈ$_2$Ｏ（２００ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０２を得た（８８０ｍｇ、７０％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄｄ，Ｊ＝２．８，０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．３５（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０６（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５１５（Ｍ$^+$＋Ｎａ）。
【０６０１】
実施例：４９　化合物ＤＢ－１０の調製

【化１８６】



DB-8　　DB-10-1　　DB-10-2　　DB-10

【０６０２】

化合物ＤＢ－１０－１の調製

化合物ＤＢ－８（１００ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２７５ｍＬ、１．５７９ｍｍｏｌ）及び臭化ベンジル（０．１ｍＬ、０．８４６ｍｍｏｌ）を、室温にて、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で５時間撹拌した後、その反応混合物をＥＡ（１００ｍｌ×３）、H_2O（１００ｍｌ）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１０－１を得た（１０９ｍｇ、７３％）。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３６（ｍ，５Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），４．８８（ｓ，１Ｈ）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８（M^+＋１）。

【０６０３】

化合物ＤＢ－１０－２の調製

化合物ＤＢ－１０－１（５０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（４．５ｍＬ）中の溶液に、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０１（１８４ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ）及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（０．０２３ｍＬ、０．１８７ｍｍｏｌ）を、－１０℃にて、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で３０分間撹拌した後、その反応混合物をＥＡ（５０ｍｌ×３）、H_2O（３０ｍｌ）で抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１０－２を得た（５０ｍｇ、４５％）。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８０（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，５Ｈ），７．２４－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．４７（ｍ，２Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），５．１４－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０７（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。

【０６０４】

化合物ＤＢ－１０の調製

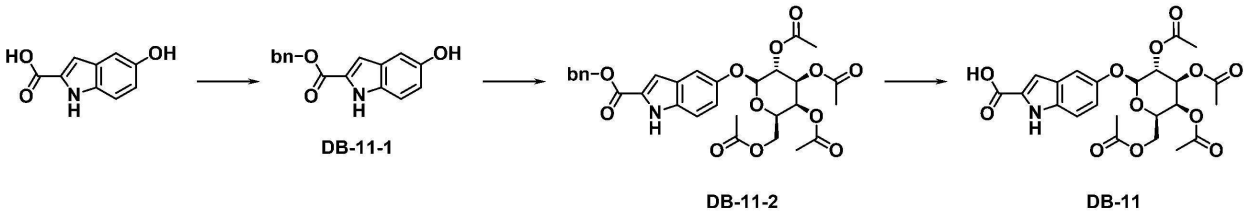
化合物ＤＢ－１０－２（４０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の溶液に、H_2下、室温でＰｄ／Ｃ（５％、８ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を、１時間撹拌し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。この化合物ＤＢ－１０をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（３４ｍｇ、１００％）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５０８（M^+＋１）。

【０６０５】

実施例：５０　化合物ＤＢ－１１の調製

【化１８７】



化合物ＤＢ－１１は、実施例４９に記載のものと同様の方法によって合成した。

【０６０６】

化合物ＤＢ－１１－１

収率４３％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７６（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，５Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄｄ，，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８（Ｍ$^+$＋１）。ｂ

【０６０７】

化合物ＤＢ－１１－２

収率９６％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８４（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．２８（ｍ，７Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．２，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．４６（ｍ，２Ｈ），５．３９（ｓ，２Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ）４．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－４．０４（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ）；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５９８（Ｍ$^+$＋１）。

【０６０８】

化合物ＤＢ－１１

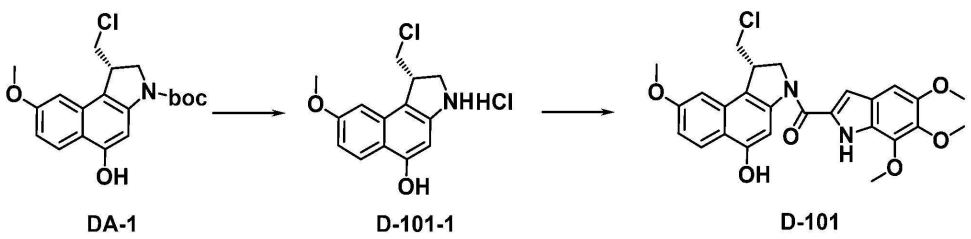
収率１００％

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５０７（Ｍ$^+$）。

【０６０９】

実施例：５１　化合物Ｄ－１０１の調製

【化１８８】



【０６１０】

化合物Ｄ－１０１－１の調製

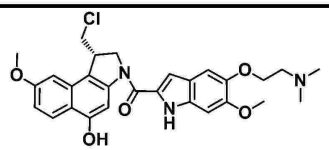
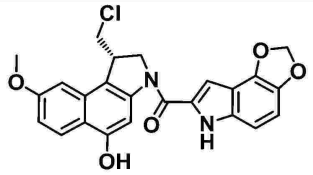
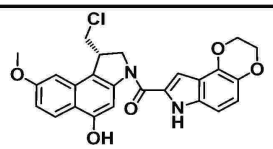
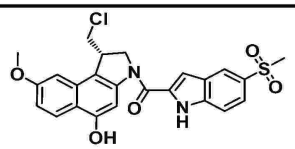
化合物ＤＡ－１（１００ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（５．５ｍＬ）中の溶液に、塩化水素溶液（３ｍＬ、ジオキサン中４．０Ｍ）を０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で添加した。室温で３時間撹拌した後、その反応混合物を、減圧下で濃縮した。化合物Ｄ－１０１－１（８２ｍｇ、１００％）を生成し、これをさらに精製せずに使用した。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６４（$Ｍ^+$＋１）。

【０６１１】

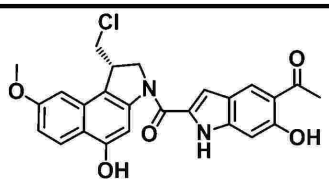
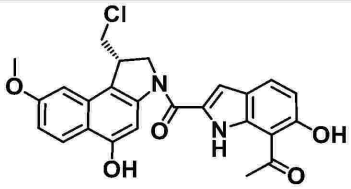
化合物Ｄ－１０１の調製
化合物Ｄ－１０１－１（７．０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、化合物ＤＢ－１（８．６ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１３．２ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を、室温にて、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。同じ温度で２時間撹拌した後、その反応混合物をＨＰＬＣで精製し、化合物Ｄ－１０１を得た（６．５ｍｇ、５８％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）δ８．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０６－６．９８（ｍ，４Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４９６（$Ｍ^+$）。

【表５－１】

表４：実施例５１に記載のものと同様の合成経路によって合成した化合物。

化合物	構造	特徴決定データ
D-102		収率 68% ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6))δ11.57(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.63(brs, 1H), 8.01(d, J=9.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.11-7.09(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.98(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 4.75(t, J=10.4Hz, 1H), 4.53(d, J=10.4Hz, 1H), 4.29(t, J=4.4Hz, 2H), 4.19(t, J=8.4Hz, 1H), 4.05(dd, J=11.2, 3.2Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.82-3.81(m, 1H), 3.54-3.51(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.93(s, 3H);EI-MS m/z:524(M^+)。
D-103		収率 60% ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6))δ11.76(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.12(d, J=2.8Hz, 1H), 7.05(d, J=1.6Hz, 1H), 7.01-6.97(m, 3H), 6.07(s, 2H), 4.80(t, J=10.4Hz, 1H), 4.53(d, J=9.6Hz, 1H), 4.19(t, J=2.0Hz, 1H), 4.05(dd, J=11.2, 3.2Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.87(dd, J=11.2, 7.2Hz, 1H);EI-MS m/z:451(M^++1)。
D-104		収率 62%) ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6))δδ8.09(d, J=9.2Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.09-6.95(m, 4H), 6.84(d, J=8.8Hz, 1H), 5.34(t, J=4.8Hz, 1H), 4.70(d, J=4.4Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 4.39-4.37(m, 2H), 4.29-4.27(m, 2H), 4.14-4.06(m, 1H), 4.01-3.97(m, 1H), 3.94(s, 3H);EI-MS m/z:465(M^++1)。
D-105		収率 60% ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6))δ12.31(s, 1H), 10.37(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.03(d, J=9.2Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.70(d, J=8.8Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.13(d, J=2.8Hz, 1H), 7.05(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 4.80(t, J=10.0Hz, 1H), 4.55(d, J=10.8Hz, 1H), 4.23(t, J=8.0Hz, 1H), 4.05(dd, J=11.2, 3.2Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.87(dd, J=11.2, 7.6Hz, 1H), 3.20(s, 3H);EI-MS m/z:485(M^++1)。

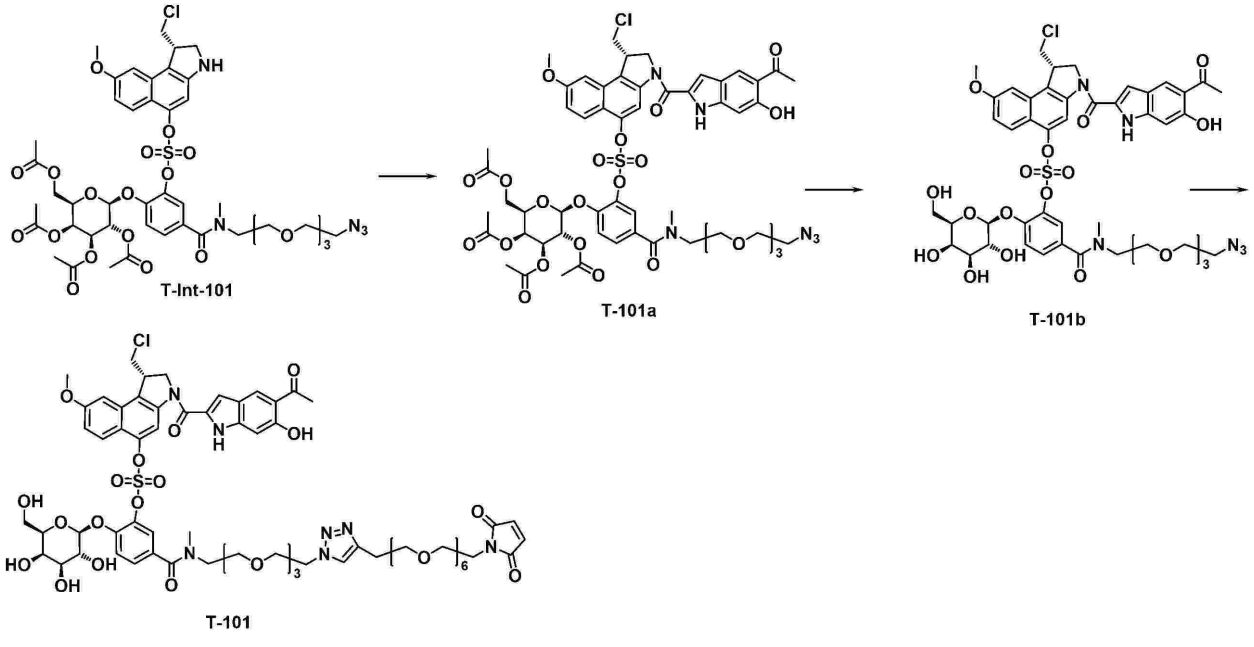
【表５－２】

D-106		収率 59% ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ12.11(s, 1H), 11.77(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.12(d, J=2.0Hz, 1H), 7.00(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 4.78(t, J=9.2Hz, 1H), 4.54(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 4.22(t, J=2.0Hz, 1H), 4.05(dd, J=11.2, 3.2Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.85(dd, J=10.8, 7.6Hz, 1H), 2.72(s, 3H);EI-MS m/z:465(M$^+$+1)。
D-107		収率 58% 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ11.08(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.01(d, J=9.2Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 7.25(d, J=2.0Hz, 1H), 7.11(d, J=2.0Hz, 1H), 6.99(dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 6.89(d, J=8.4Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.75(t, J=10.8Hz, 1H), 4.55(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 4.23(t, J=9.2Hz, 1H), 4.05(dd, J=10.8, 2.8Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.87(dd, J=11.2, 7.6Hz, 1H), 2.71(s, 3H)。 EI-MS m/z:465(M++1)。

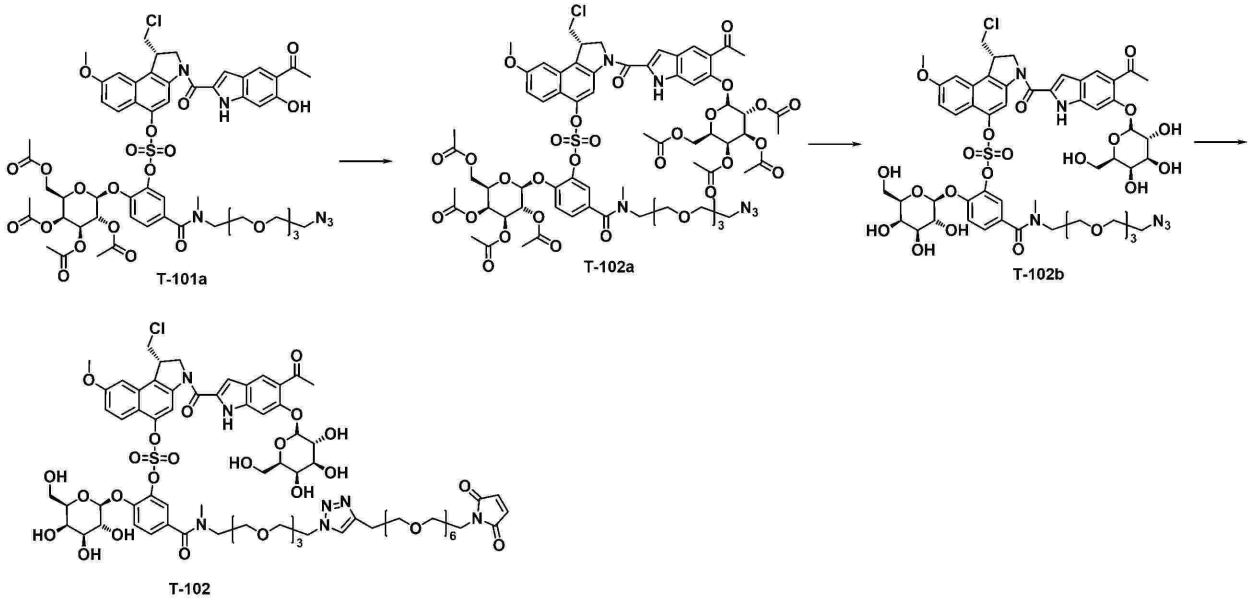
【０６１２】

実施例：５２　化合物Ｔ－１０１の調製

【化１８９】

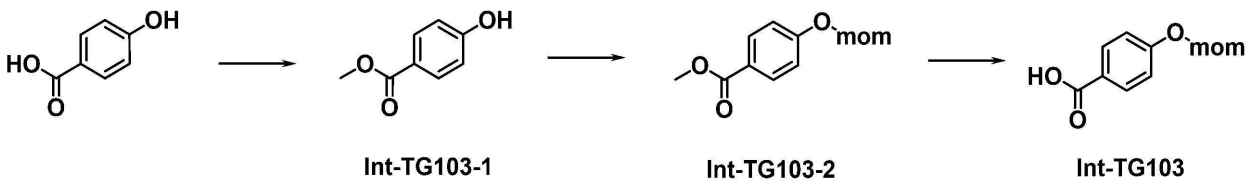


【０６１３】
化合物Ｔ－１０１ａの調製
化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１０１（３５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．３ｍＬ）中の溶液に、ＤＢ－６（８．７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１９ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を、室温にて、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で１時間攪拌した後、その反応混合物をＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１０１ａを得た（２９ｍｇ、６９％）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２２５（M^+）。
【０６１４】
化合物Ｔ－１０１ｂの調製
化合物Ｔ－１０１ａ（４ｍｇ、０．００３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中の溶液に、炭酸カリウム（４．５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を０℃、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で１時間攪拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１０１ｂを得た（２．８ｍｇ、８２％）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０５７（M^+）。
【０６１５】
化合物Ｔ－１０１の調製
化合物Ｔ－１０１ｂ（６．３ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、Ｍａｌ－１（４．８ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）溶液に、N_2窒素雰囲気下、室温で、ＣｕＢｒ（５．１ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１０１（５．３ｍｇ、６１％）を得た。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１４５６（M^+）。
【０６１６】
実施例：５３　化合物Ｔ－１０２の調製
【化１９０】



【０６１７】
化合物Ｔ－１０２ａの調製
化合物Ｔ－１０１ａ（１０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（０．３ｍＬ）溶液に、ＢＧａｌ－Ｂｒ（６７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、酸化銀（５５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びモレキュラーシーブ（２０ｍｇ）を、室温で、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で５時間攪拌した後、その反応物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１０

２ａ（２．７ｍｇ、２２％）を得た。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５５５（Ｍ$^{+}$）。
【０６１８】
化合物Ｔ－１０２ｂの調製
化合物Ｔ－１０２ａ（２．７ｍｇ、０．００１７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（０．４ｍＬ）及びＤＣＭ（０．１ｍＬ）中の溶液に、炭酸カリウム（２．４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を０℃、$Ｎ_{2}$雰囲気下で加えた。同じ温度で１時間攪拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１０２ｂを得た（１．７ｍｇ、８０％）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２１９（Ｍ$^{+}$）。
【０６１９】
化合物Ｔ－１０２の調製
化合物Ｔ－１０２ｂ（２．２ｍｇ、０．００１８ｍｍｏｌ）、Ｍａｌ－１（１．４ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の溶液を、$Ｎ_{2}$窒素雰囲気下、室温で、ＣｕＢｒ（１．５ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）で処理して、１時間撹拌した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１０２（１．８ｍｇ、６２％）を得た。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６１９（Ｍ$^{+}$）
【０６２０】
実施例：５４　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３の調製
【化１９１】

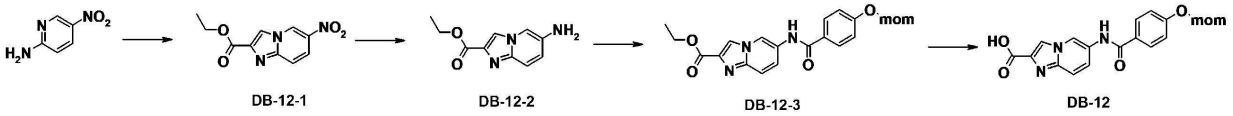


Int-TG103-1　Int-TG103-2　Int-TG103

【０６２１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３－１の調製
メタノール（１５０ｍＬ）中の４－ヒドロキシ安息香酸（５．０ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｎ_{2}$雰囲気下、０℃で塩化チオニル（２６．３ｍＬ、３６２ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で４時間撹拌した。その反応物を$ＮａＨＣＯ_{3}$水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３－１を得た（４．８７ｇ、８９％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）δ７．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５３（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０６２２】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３－２の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３－１（１．０ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）のＭＣ（２２．０ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．３ｍＬ、１３．４ｍｍｏｌ）及びＭＯＭ－Ｃｌ（０．５５ｍＬ、７．２３ｍｍｏｌ）を、０℃、$Ｎ_{2}$雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温で６時間撹拌した。その反応を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３－２を得た（１．１４ｇ、８８％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）δ８．０１－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．０４（ｍ，２Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ）

【０６２３】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３－２（１．１４ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）のメタノール／$Ｈ_2$Ｏ／１，４－ジオキサン（１６．０ｍＬ／８．０ｍＬ／１６．０ｍＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（９７５ｍｇ、２３．２ｍｍｏｌ）を、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温で５時間撹拌した。その反応物を、２ＮのＨＣｌでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。この化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０３をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（９９５ｍｇ、９４％）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＭｅＯＨ－$Ｄ_4$）δ７．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ）

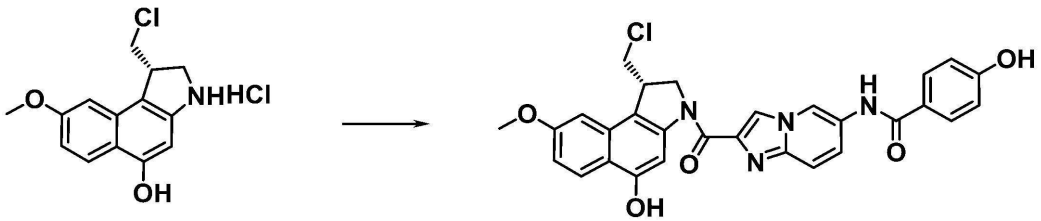
【０６２４】
実施例：５５　化合物ＤＢ－１２の調製
【化１９２】



【０６２５】
化合物ＤＢ－１２－１の調製
２－アミノ－５－ニトロピリジン（５．０ｇ、３５．９ｍｍｏｌ）のエタノール（７２．０ｍＬ）中の溶液に、$Ｎ_2$雰囲気下でエチルブロモピルビン酸（６．３１ｍＬ、５０．３ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を一晩還流した。その反応が完了した後、その混合物を室温に冷却した。冷水を加えた後、得られた沈殿物を濾取した。固体を水で洗浄し、真空乾燥して化合物ＤＢ－１２－１（６．２８ｇ、７４％）を褐色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．３０－９．２９（ｍ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝１０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４７（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３６（$Ｍ^+$＋１）。

【０６２６】
化合物ＤＢ－１２－２の調製
化合物ＤＢ－１２－１（２．０ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）のメタノール（２０．０ｍＬ）中の懸濁液を、０℃に冷却し、塩酸（６．４ｍＬ）を一滴ずつ加え、続いて亜鉛（２．２２ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加する。その反応混合物を３０分間撹拌した。次に、メタノール（１４ｍＬ）を加え、その反応を濃アンモニアでクエンチした。その懸濁液を濾過し、残渣をメタノールで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣をクロロホルム（７０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、及び濃アンモニア（３０ｍＬ、３０％溶液）の混合物に懸濁した。その混合物を透明になるまで撹拌した。層を分離し、水層をクロロホルムで一度抽出した。合わせた有機層を、飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物ＤＢ－１２－２をさらに精製することなく次のステップで使用した（１．１２ｇ、６４％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．５１（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

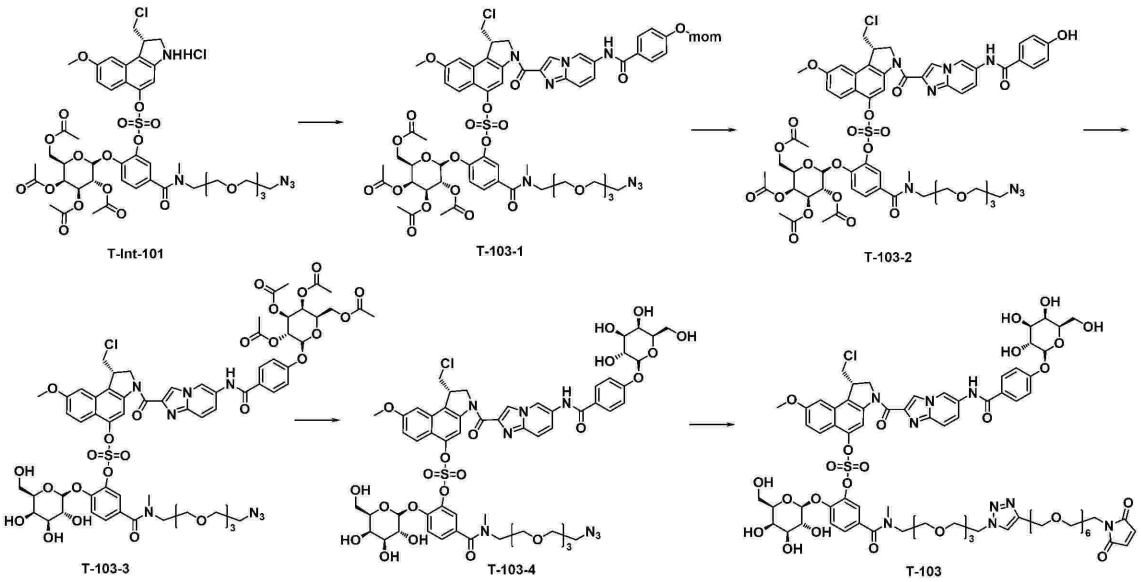
【０６２７】
化合物ＤＢ－１２－３の調製
ＤＭＡ（１８ｍＬ）中の化合物ＤＢ－１２－２（１．１２ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０２（９９５ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ・ＨＣｌ（１．２６ｇ、６．５５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。引き続き、その反応混合物を濃縮した。その残渣を、水及びCH_2Cl_2に溶解し、その層を分離した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１２－３を得た（９２７ｍｇ、４６％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．３３－９．３２（ｍ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．４４－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．４８（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）
【０６２８】
化合物ＤＢ－１２の調製
化合物ＤＢ－１２－３（３００ｍｇ、０．８１２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（１．５ｍＬ／１．５ｍＬ）の溶液に２ＮのＮａＯＨ（３．０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。その混合物を７０℃で１時間撹拌した。次に、その混合物を室温まで冷却し、水を加え、その混合物を、４Ｍの塩酸溶液で酸性化した。得られた懸濁液を濾過し、残渣を乾燥させて、化合物ＤＢ－１２（２４２ｍｇ、８７％）を黄褐色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．３７（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｔ，Ｊ＝１４Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３４２（M^+＋１）。
【０６２９】
実施例：５６　化合物Ｄ－１０８の調製
【化１９３】



D-101-1　　D-108

化合物Ｄ－１０８は、実施例５１に記載のものと同様の方法によって合成した。
収率２３％
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５８８（M^+＋１）。
【０６３０】
実施例：５７　化合物Ｔ－１０３の調製

【化１９４】



【０６３１】
化合物Ｔ－１０３－１の調製
化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１０１（７０ｍｇ、０．０６６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．２ｍＬ）中の溶液に、ＤＢ－１２（２２．５ｍｇ、０．０６６０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣｌ（３７．９ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）を、室温にて、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で１時間撹拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１０３－１を得た（４８．３ｍｇ、５４％）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３４７（M^+）
【０６３２】
化合物Ｔ－１０３－２の調製
化合物Ｔ－１０３－１（４８．３ｍｇ、０．０３５８ｍｍｏｌ）のＭＣ（２．０ｍＬ）中の溶液に、４ＮＨＣＬの１，４－ジオキサン（０．７ｍＬ）を０℃にて、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で１時間撹拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１０３－２を得た（４３．５ｍｇ、９３％）。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３０３（M^+）。
【０６３３】
化合物Ｔ－１０３－３の調製
無水ＡＣＮ（１．０ｍＬ）中の化合物Ｔ－１０３－２（４３．５ｍｇ、０．０３３４ｍｍｏｌ）の溶液に、βＧａｌ－Ｂｒ（１９２ｍｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）、酸化銀（１７１ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及びモレキュラーシーブ（９０ｍｇ）をN_2雰囲気下、室温で加えた。同じ温度で一晩撹拌した後、その反応物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１０３－３（３３．１ｍｇ、６１％）を得た。
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６３５（M^+＋１）。
【０６３４】
化合物Ｔ－１０３－４の調製
化合物Ｔ－１０３－３（３３．１ｍｇ、０．０２０３ｍｍｏｌ）のメタノール（２．０ｍＬ）中の溶液に、炭酸カリウム（２８．１ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）を０℃、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で１時間撹拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１０３－４を得た（２１．２ｍｇ、８１％）。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２９７（Ｍ$^{+}$）。

【０６３５】

化合物Ｔ－１０３の調製

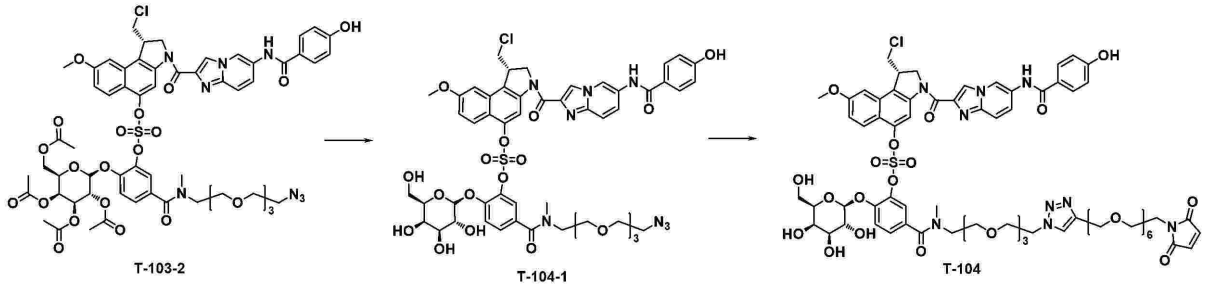
化合物Ｔ－１０３－４（５．０ｍｇ、０．００３８５ｍｍｏｌ）、Ｍａｌ－１（３．０８ｍｇ、０．００７７１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の溶液を、N_2窒素雰囲気下、室温で、ＣｕＢｒ（３．３ｍｇ、０．０２３１ｍｍｏｌ）で処理して、１時間撹拌した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１０３（５．４ｍｇ、８２％）を得た。

ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６９７（Ｍ$^{+}$）。

【０６３６】

実施例：５８　化合物Ｔ－１０４の調製

【化１９５】



化合物Ｔ－１０４は、実施例５２に記載のものと同様の方法によって合成した。

【０６３７】

化合物Ｔ－１０４－１の調製

収率９７％；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１１３５（Ｍ$^{+}$）。

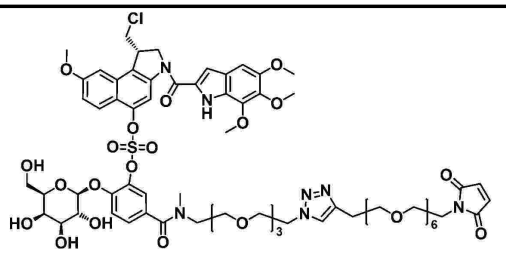
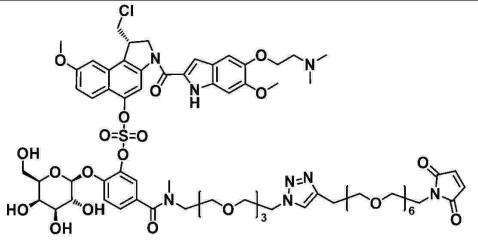
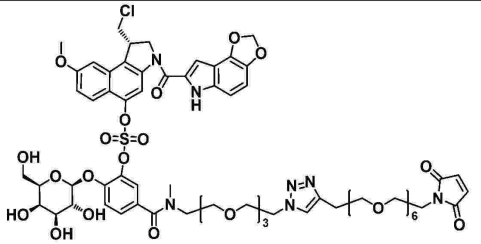
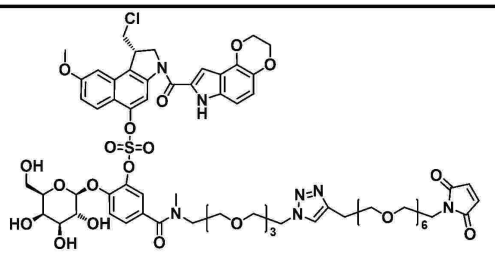
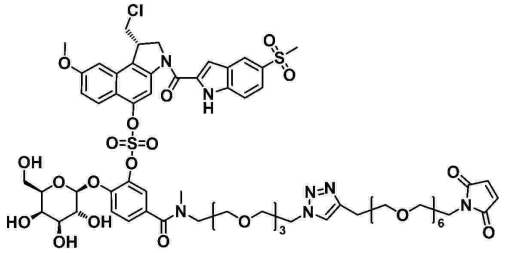
【０６３８】

化合物Ｔ－１０４の調製

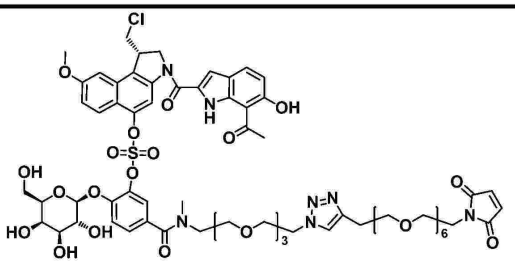
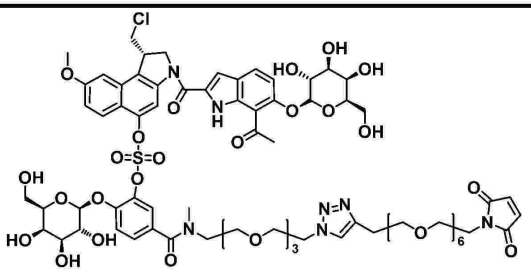
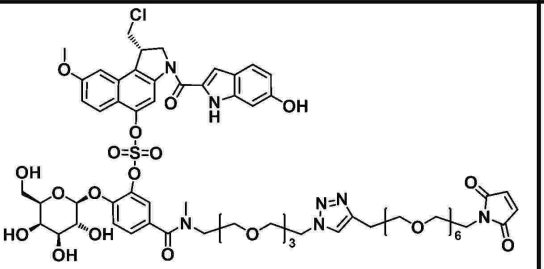
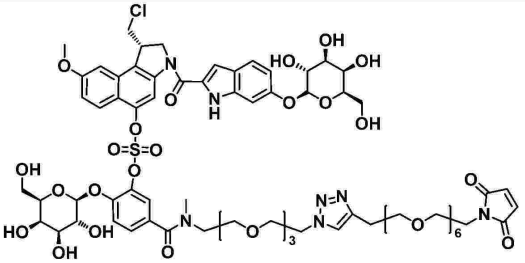
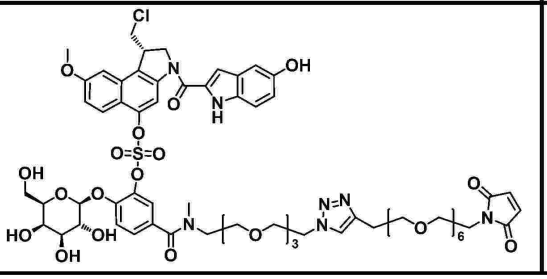
収率６４％；ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５３５（Ｍ$^{+}$）。

【表６－１】

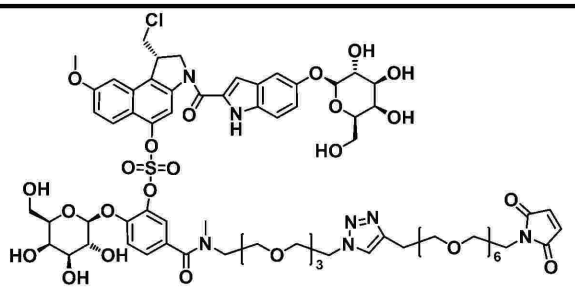
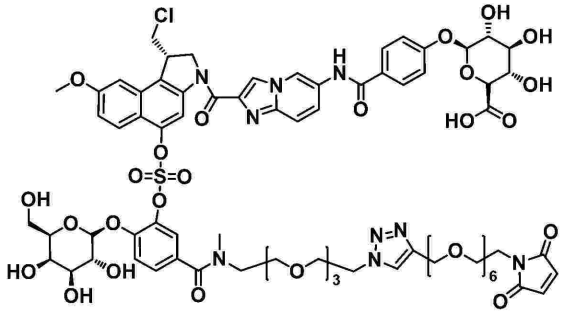
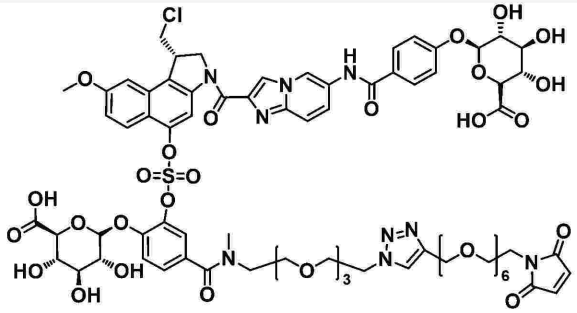
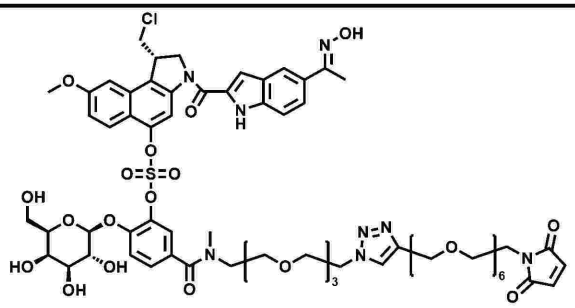
表５：実施例５２及び５７に記載のものと同様の合成経路によって合成した化合物。

化合物	構造	分析データ
T-105		収率 43% EI-MS m/z:1488(M+)。
T-106		収率 64% EI-MS m/z:1516(M+)。
T-107		収率 32% EI-MS m/z:1442(M+)。
T-108		収率 32% EI-MS m/z:1456(M+)。
T-109		収率 70% EI-MS m/z:1476(M+)。

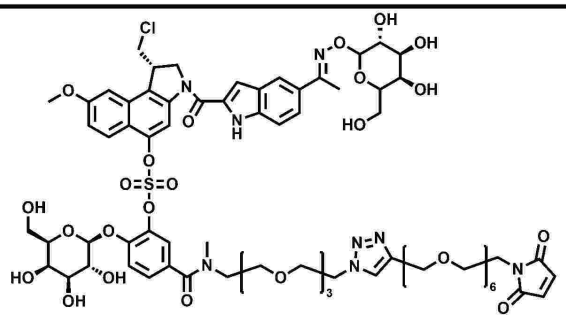
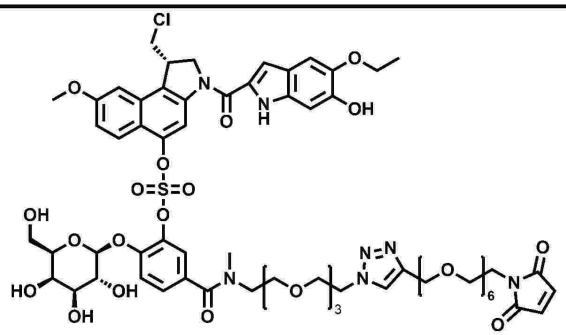
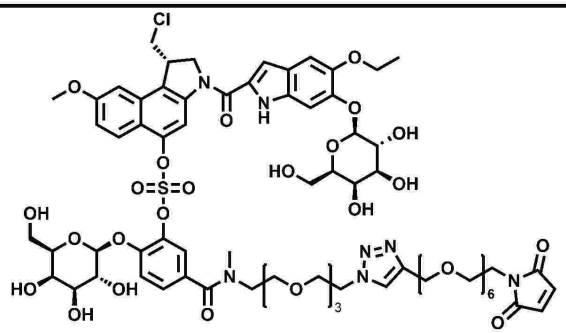
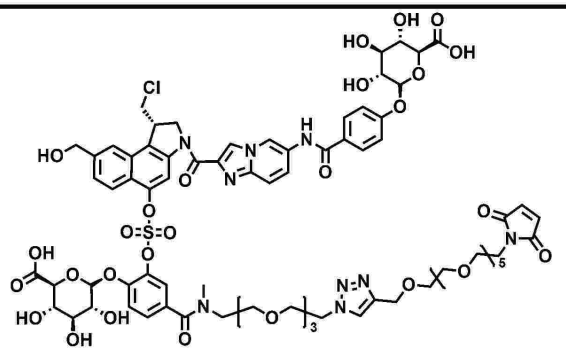
【表６－２】

T-110		収率66% EI-MS m/z:1456(M+)。
T-111		収率67% EI-MS m/z:1619(M+)。
T-112		収率84% EI-MS m/z:1414(M+)。
T-113		収率83% EI-MS m/z:1577(M+)。
T-114		収率68% EI-MS m/z:1414(M+)。

【表６－３】

T-115		収率 84% EI-MS m/z:1577(M⁺)。
T-116		収率 97% EI-MS m/z:1709(M⁺)。
T-117		進行中 収率 30% EI-MS m/z:1725(M⁺)。
T-118		収率 80% EI-MS m/z:1455(M⁺)。

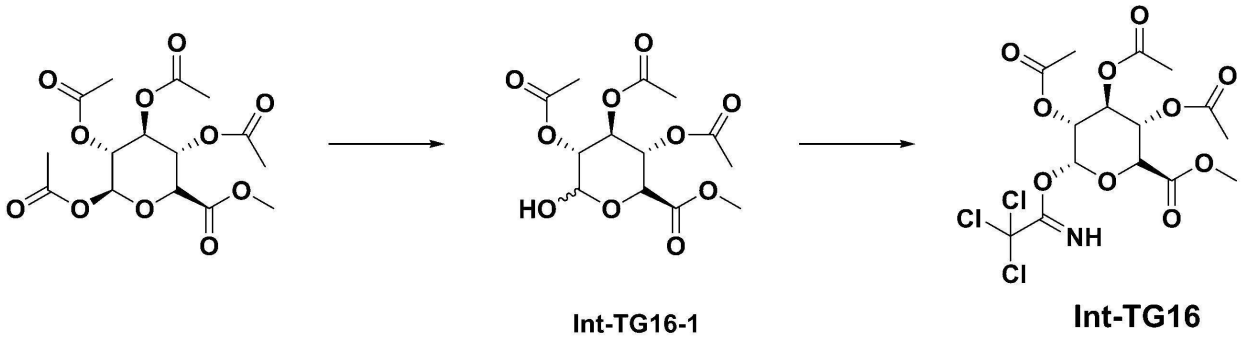
【表６－４】

T-119		収率45% EI-MS m/z:1618(M+)。
T-120		収率60% ESI-MS m/z:1458(M+)。
T-121		収率60% ESI-MS m/z:1621(M+)。
T-138		収率71% ESI-MS m/z:863(M+/2)

【表６－５】

T-139		収率 69% ESI-MS m/z:731.16(M+/2+1),1460.38(M+)
T-140		収率 18% ESI-MS m/z:726.67(M+/2+1),1451.46(M+)
T-141		ESI-MS m/z:1668.86(M+)

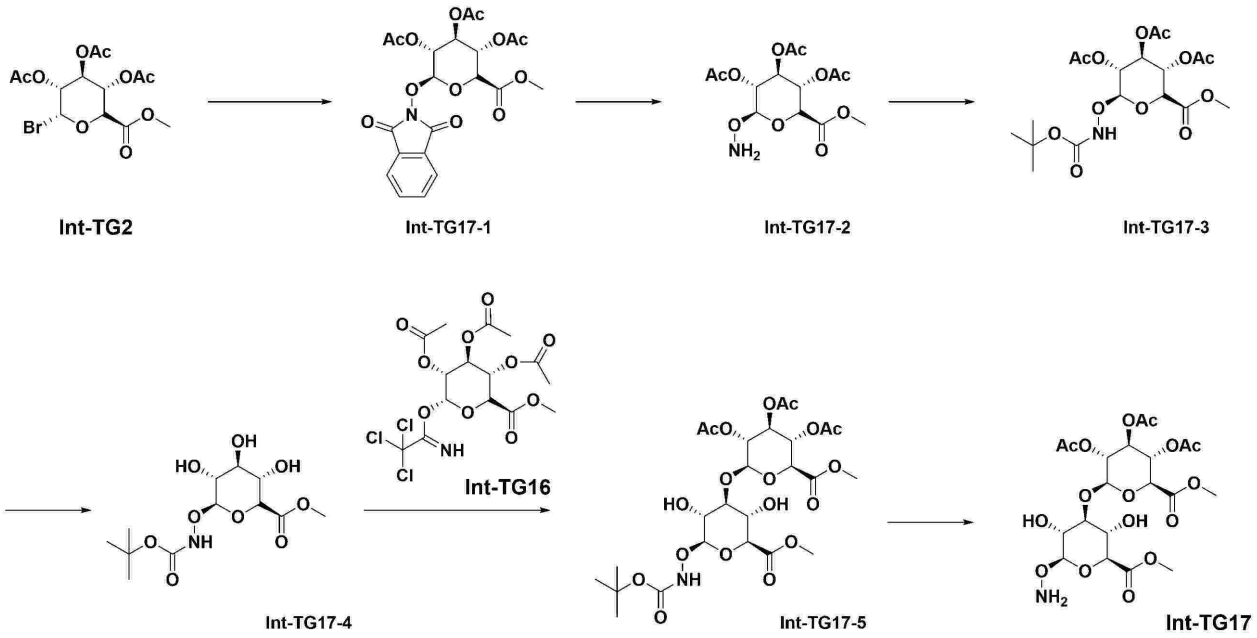
【０６３９】
実施例：５９　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１６の調製
【化１９６】



Int-TG16-1　　Int-TG16

【０６４０】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１６－１の調製
無水ＤＭＦ（１３３ｍＬ）中の化合物１，２，３，４－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルクロン酸メチルエステル（１０．０ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でベンジルアミン（３．４８ｍＬ、３１９ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応が完了したら、その混合物をＥＡ及びH_2Oで希釈した。その水層をさらにＥＡで洗浄した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１６－１を得た（７．０３ｇ、７９％）。
^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ５．３１－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．０４－２．０３（ｍ，９Ｈ）
【０６４１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１６の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１６－１（７．０３ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＭＣ（２１０ｍＬ）中の溶液に、CCl_3CN（３１．６ｍＬ、３１５ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（１．５７ｍＬ、１０．５ｍｍｏｌ）を、０℃、N_2雰囲気下で加えた。この反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了したら、その混合物をＭＣ及びH_2Oで希釈した。その水層をさらにＥＡで洗浄した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃

縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１６を得た（７．９８ｇ、７９％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７３（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，１Ｈ），５．６６－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．３０－２．２５（ｍ，１Ｈ），５．１７－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４９（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，９Ｈ）
【０６４２】
実施例：６０　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７の調製
【化１９７】



化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－１７－１の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２（１１．６９ｇ、２９．４２ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（４ｇ、２４．５２ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１６３ｍＬ）中の溶液に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（１．６６ｇ、４．９ｍｍｏｌ）及び１ＭＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４９．０４ｍＬ、４９．０４ｍｍｏｌ）を、室温にて、Ｎ$_{2}$雰囲気下で加えた。反応混合物を同じ温度で２時間撹拌した。反応が完了したら、その混合物をＤＣＭ及びＨ$_{2}$Ｏで希釈した。その水層をさらにＤＣＭで洗浄した。その有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－１を得た（７．４ｇ、６３％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８８－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．７７（ｍ，２Ｈ），５．３９－５．３１（ｍ，３Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４８０（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０６４３】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－２の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－１（４．４ｇ、９．１８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４６ｍＬ）中の溶液に、ヒドラジン一水和物（０．４６８ｍＬ、９．６４ｍｍｏｌ）を室温、Ｎ$_{2}$雰囲気下で加えた。この反応混合物を同じ温度で３０分間撹拌した。反応が完了したら、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５ｍＬ）を加え、ＭＣで抽出した。その有機層を，無水ＮａＳＯ$_{4}$で乾

燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－２を得た（３．１ｇ、９７％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．９１（ｓ，２Ｈ），５．３１－５．１９（ｍ，２Ｈ），５．１１－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）。

【０６４４】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－３の調製

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－２（１ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１９ｍＬ）溶液に、Ｂｏｃ$_{2}$Ｏ（３．１２ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．７９８ｍＬ、５．７２ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_{2}$雰囲気下、室温で加えた。この反応混合物を同じ温度で１５時間撹拌した。この反応が完了した時、その混合物をＥＡ及びＨ$_{2}$Ｏで抽出した。その有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－３を得た（６２０ｍｇ、４８％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７１（ｓ，１Ｈ），５．３２－５．２３（ｍ，２Ｈ），５．１７－５．１３（ｍ，１Ｈ）４．９０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４７２（Ｍ$^{+}$＋Ｎａ）。

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－４の調製

－１０℃で、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－３（２０ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中の溶液に、Ｎ$_{2}$雰囲気下でＮａＯＭｅ（ＭｅＯＨ中０．５Ｍ、０．２６７ｍＬ、０．１３３ｍｍｏｌ）を加えた。１０分間撹拌した後、その混合物を０℃まで温め、同じ温度でさらに１時間３０分撹拌した。その反応が完了したら、混合物を２ＭのＨＣｌで酸性化した。その反応混合物を、ＥＡ及びＨ$_{2}$Ｏで抽出した。その有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－４（１３ｍｇ、９０％）を生成し、これをさらに精製せずに使用した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ４．４４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３４６（Ｍ$^{+}$＋Ｎａ）。

【０６４５】

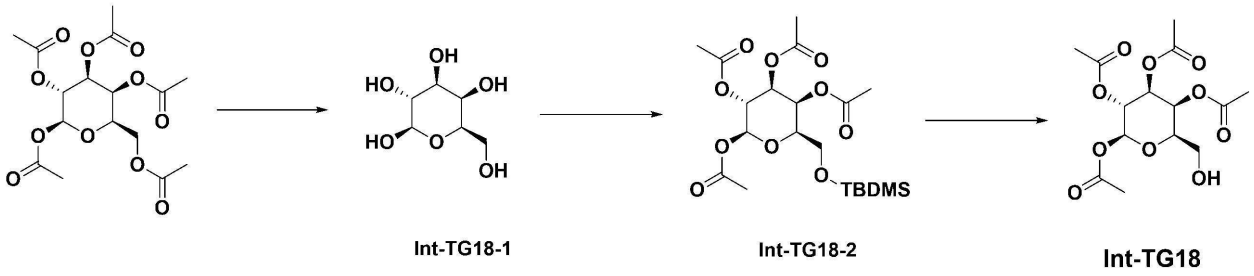
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－５の調製

乾燥ＭＣ（３．５ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－４（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Ｃ－２（２０１ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、－１０℃でＢＦ$_{3}$ＯＥｔ$_{2}$（０．０１３ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で－１０℃で加えた。その反応混合物を、－１０℃で４５分間撹拌した。その反応が完了したら、その混合物をＤＣＭ及びＨ$_{2}$Ｏで希釈した。その水層をさらにＤＣＭで洗浄した。その有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－５を得た（３７．５ｍｇ、２７％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４６（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），５．２０（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８１－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．５２（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）

【０６４６】

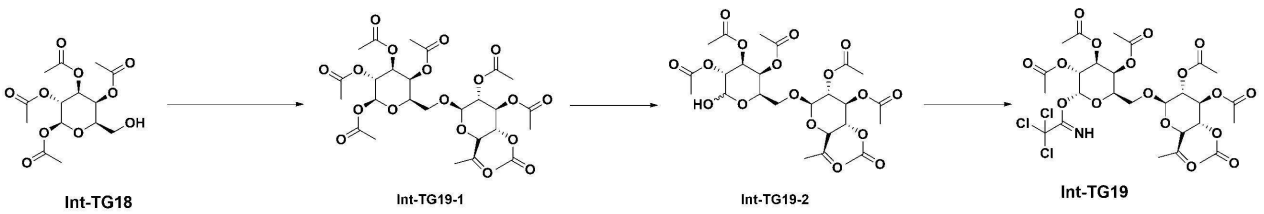
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７の調製

乾燥ＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－５（１８ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ）を加えた。１０分間撹拌した後、その反応混合物を室温まで加温し、さらに１時間撹拌した。反応終了後、その混合物をＤＣＭで希釈して、減圧下で濃縮した。この化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（１５．２ｍｇ、１００％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５３９（M^+）
【０６４７】
実施例：６１　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８の調製
【化１９８】



【０６４８】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８－１の調製
１，２，３，４，６－ペンタ－Ｏ－アセチル－ｂ－Ｄ－ガラクトピラノース（２．０ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５１ｍＬ）、H_2O（１５ｍＬ）中の溶液にＴＥＡ（５．７ｍＬ、４１ｍｍｏｌ）を室温、N_2雰囲気下で加えた。この反応混合物を同じ温度で４時間撹拌した。反応が完了した時、その混合物をトルエン（２５０ｍＬ）で希釈し、減圧下で３時間濃縮した。この化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８－１をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（９２３ｍｇ、１００％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，Ｄ２Ｏ）δ５．２３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）
【０６４９】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８－２の調製
ピリジン（９．２ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８－１（５００ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、N_2雰囲気下、室温でＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（４３８ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を加えた。３時間後、無水酢酸（２．６２ｍＬ、２７．７ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。この反応混合物を室温でさらに１８時間撹拌した。反応が完了したら、２Ｎ－ＨＣｌ（５ｍＬ）を反応混合物に加え、その混合物をＥａ及びH_2Oで希釈した。その水層をさらにＥＡで洗浄した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８－２を得た（８３０ｍｇ、６５％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ５．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６－５．３０（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．０１（ｓ，６Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４８５（M^+＋Ｎａ）。
【０６５０】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８－２（５３０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（３．５ｍＬ）、ピリジン（３．５ｍＬ）中の溶液に、ＨＦピリジン（１．７１ｍＬ、１．７１ｍｍｏｌ）を０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。この反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応が完了したら、飽和$ＮａＨＣＯ_3$（５ｍＬ）をこの反応混合物に０℃で加え、その混合物をＥａ及び$Ｈ_2Ｏ$で希釈した。その水層をさらにＥＡで洗浄した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８を得た（２９０ｍｇ、７３％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ５．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝３．６，０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３７１（$Ｍ^+$＋Ｎａ）
【０６５１】
実施例：６２　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９の調製
【化１９９】



【０６５２】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９－１の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１８（５００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）及び化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１６（８２３ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１４．３ｍＬ）中の溶液及びモレキュラーシーブ（１ｇ）に、$ＢＦ_3ＯＥｔ_2$（０．１７６ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を－１０℃で$Ｎ_2$雰囲気下で添加した。その反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応が完了したら、その反応混合物をＤＣＭで濾過し、その濾液をＤＣＭ及び$Ｈ_2Ｏ$で希釈した。その水層をさらにＤＣＭで洗浄した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９－１を得た（６５０ｍｇ、６８％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ５．７２－５．６６（ｍ，１Ｈ），５．４７－５．２９（ｍ，４Ｈ），５．１７－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７２（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，６Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１２Ｈ），１．５４－１．５３（ｍ　３Ｈ）
【０６５３】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９－２の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９－１（５０ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．２ｍＬ）溶液に、ベンジルアミン（０．０１ｍＬ、０．０９ｍｍｏｌ）を、室温にて、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。この反応混合物を同じ温度で６時間撹拌した。その反応が完了したら、その混合物をＥＡ及び$Ｈ_2Ｏ$で希釈した。水層をさらにＥＡで洗浄した。その有機層を無水Ｎ

ａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９－２を得た（３５ｍｇ、７５％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ５．５１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．３９（ｍ，２Ｈ），５．２７－２．２３（ｍ，２Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ　１Ｈ），４．５１－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ　２Ｈ），４．０９－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８（ｓ，３Ｈ），２．２２－１．９８（ｍ，１８Ｈ）

【０６５４】

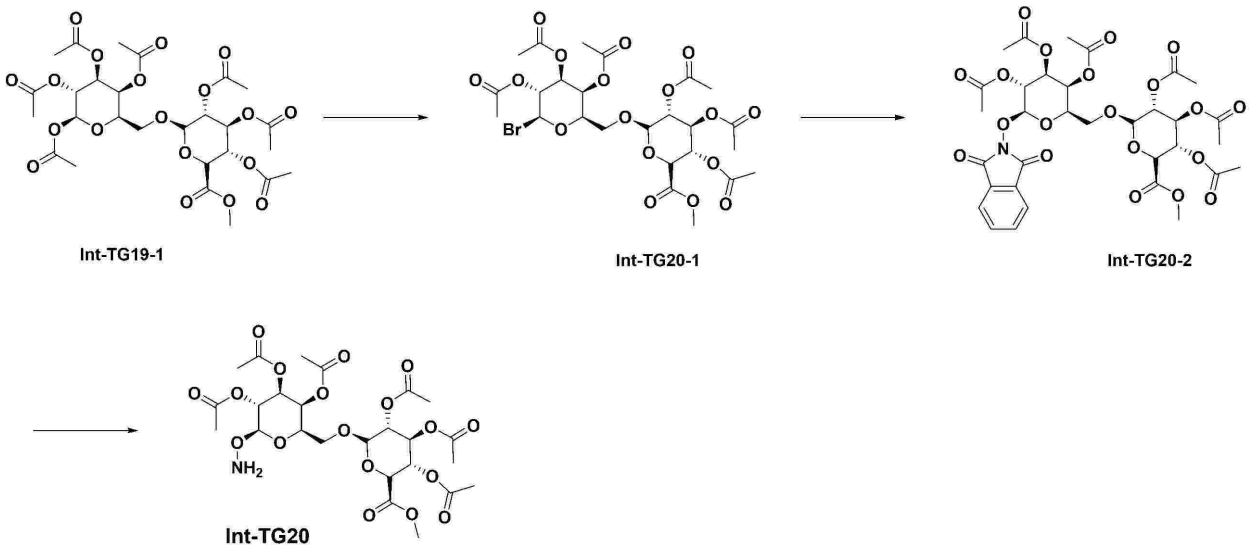
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９の調製

乾燥ＤＣＭ（０．２ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９－２（１５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＣｌ$_3$ＣＮ（０．０２９ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（０．００２ｍＬ、０．０１２ｍｍｏｌ）を０℃でＮ$_2$雰囲気下で加えた。この反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応が完了したら、混合物をＤＣＭ及びＨ$_2$Ｏで希釈した。その水層をさらにＤＣＭで洗浄した。その有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１９を得た（８ｍｇ、４４％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｓ，１Ｈ），５．４２－５．３０（ｍ，３Ｈ），５．２１－５．１７（ｍ，３Ｈ），４．９５－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．０３－２．００（ｍ，１５Ｈ）

【０６５５】

実施例：６３　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２０の調製

【化２００】



【０６５６】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２０－１の調製

Ｉｎｔ－ＴＧ２０－１は実施例１の化合物Ｌ－１－２の調製方法と同様の方法で合成した。

収率７０％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．６９（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．４６（ｍ，２Ｈ），５．４２－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｓ，１Ｈ），５．１８－５．１３（ｍ，１Ｈ），５．０５－５．００（ｍ，２Ｈ），４．９９－４．８

６（ｍ，１Ｈ）。４．４９－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．００（ｍ，１８Ｈ）

【０６５７】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２０－２の調製

乾燥ＭＣ（０．５ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２０－１（５０ｍｇ、０．０７２９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（１１．９ｍｇ、０．０７２９ｍｍｏｌ）、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（５ｍｇ、０．０１４６ｍｍｏｌ）及び１ＭのＮa_2ＣO_3（１４６ｕＬ，　０．１４６ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下で加えた。この反応混合物を室温で２時間攪拌した。その生成物をＭＣで抽出した。その有機層を無水Ｎa_2ＳO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２０－２を得た（３４ｍｇ、６１％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣl_3）δ８．１０－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．７８（ｍ，２Ｈ），５．５２－５．３９（ｍ，４Ｈ），５．１４－５．０６（ｍ，２Ｈ），４．９９－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．９０－４．８５（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，９Ｈ）

【０６５８】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２０の調製

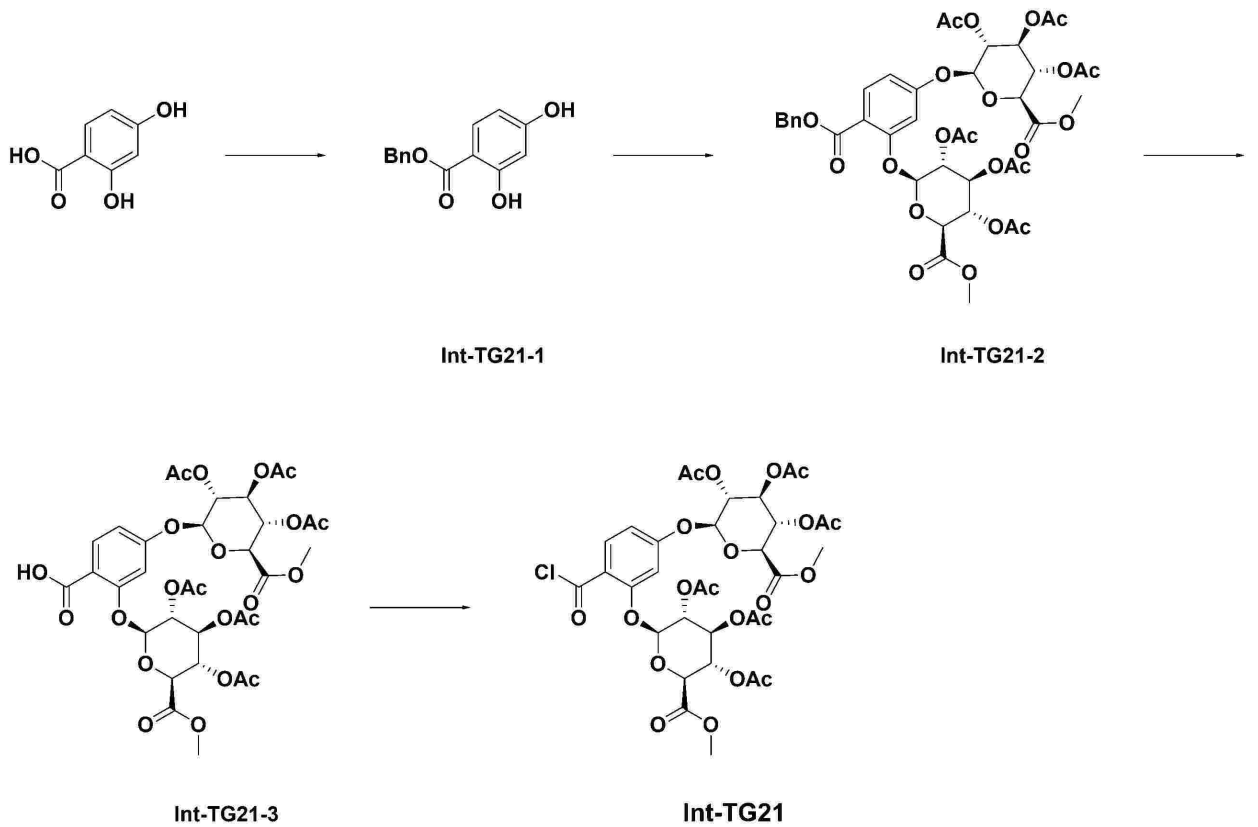
Ｉｎｔ－ＴＧ２０は、実施例６０の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－２の調製方法と同様の方法で合成した。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６３８（Ｍ$^+$＋１）

【０６５９】

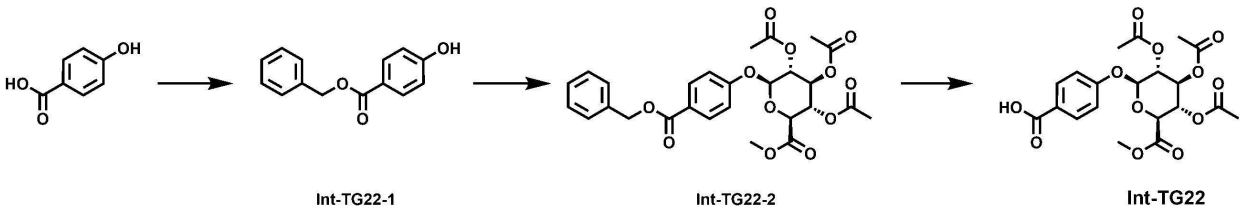
実施例：６４　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１の調製

【化２０１】



【０６６０】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－１の調製
無水ＤＭＦ（２７．８ｍＬ、０．７Ｍ）中の２，４－ジヒドロキシ安息香酸（３．０ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｎ_2$雰囲気下、室温で炭酸カリウム（２．３４ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）を加えた。３０分間撹拌した後、その混合物を臭化ベンジル（３．４７ｍＬ、２９．３ｍｍｏｌ）で処理した。その反応混合物を５０℃で１６時間撹拌し、次いで、飽和$ＮａＨ_3ＣＯ_3$水溶液でクエンチした。その生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－１を得た（４．４７ｇ、９４％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ１０．９５（ｓ，１Ｈ）。７．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ）。７．４２－７．３８（ｍ，５Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），６．３５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），６．１６（ｓ，１Ｈ）
【０６６１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－２の調製
無水ＡＣＮ（１．０ｍＬ、０．２Ｍ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－１（５０ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）の溶液に、アセトブロモ－α－Ｄ－グルクロン酸メチルエステル（３２５ｍｇ、０．８１９ｍｍｏｌ）及び酸化銀（２８５ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、その混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）に通して濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－２を得た（５０．６ｇ、２８％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ７．８０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，５Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３５－５．２０（ｍ，１０Ｈ）。４．２８－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．７１（ｍ，６Ｈ），２．０－２．０２（ｍ，１８Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：８７６（$Ｍ^+$）。
【０６６２】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－３の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－２（５０．６ｍｇ、０．０５７７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（１ｍＬ）を加え、$Ｈ_2$雰囲気下、室温で５％パラジウム炭素（約５５％の水で湿潤、１２．３ｍｇ、０．００５７７ｍｍｏｌ）を溶解した。この混合物を２時間攪拌して、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。この化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－３を、さらに精製することなく直接次のステップに使用した（４５．４ｍｇ、１００％）。
ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：７８７（$Ｍ^+$＋１）
【０６６３】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１の調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１－３（４５．４ｍｇ、０．０５７７ｍｍｏｌ）の無水ＡＣＮ（１．２ｍＬ、０．０５Ｍ）中の溶液に、ＤＭＦ（触媒量）及び塩化オキサリル（１４．８μｌ、０．１７３ｍｍｏｌ）を、$Ｎ_2$雰囲気下、０℃で加えた。この反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が完了した後、その混合物を減圧下で濃縮した。この粗化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（４６．５ｍｇ、１００％）
【０６６４】
実施例：６５ 化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２２の調製

【化２０２】



Ｉｎｔ－ＴＧ－２２を実施例６４と同様の方法で合成した。

【０６６５】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２２－１

収量４４％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０２－７．９８（ｍ，２Ｈ）。７．４５－７．３４（ｍ，５Ｈ）。６．８７－６．８４（ｍ，２Ｈ），５．３４（ｓ，２Ｈ）

【０６６６】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２２－２

収率８７％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０５－８．０３（ｍ，２Ｈ）。７．４５－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．０２－７．００（ｍ，２Ｈ），５．４８－５．２９（ｍ，６Ｈ），４．２５－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．０４（ｍ，９Ｈ）

【０６６７】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２２

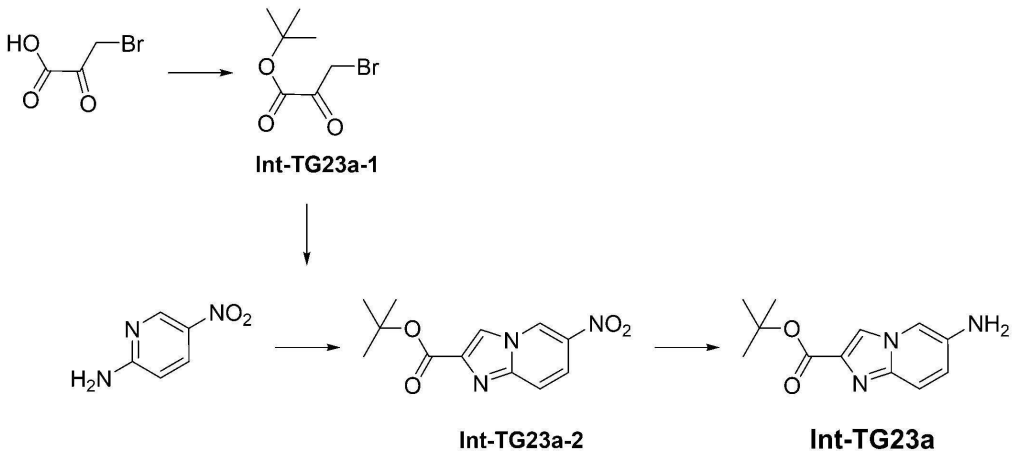
収率９７％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０７－８．０４（ｍ，２Ｈ）。７．０６－７．００（ｍ，２Ｈ），５．４１－５．２６（ｍ，４Ｈ），４．２５－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，９Ｈ）

【０６６８】

実施例：６６　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａの調製

【化２０３】



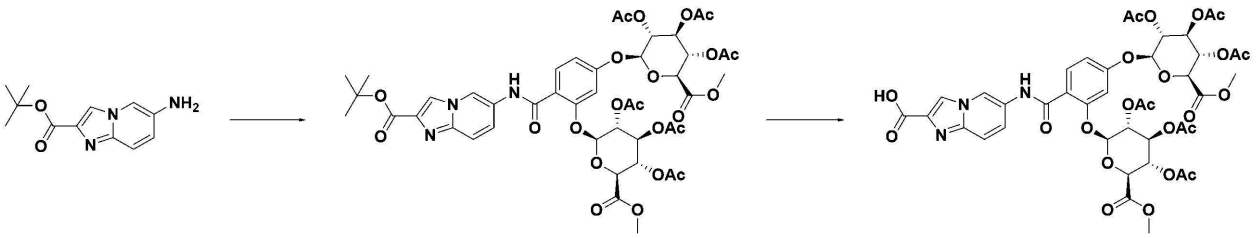
【０６６９】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａ－１の調製
N_2雰囲気下の丸底フラスコに、乾燥ＤＣＭ（１９０ｍＬ）を加えた。溶媒をＡｒで脱気し、$MgSO_4$（２３．１ｇ、０．９１２ｍｏｌ）、H_2SO_4（２．５７ｍＬ、０．０４７９ｍｏｌ）を反応フラスコに加え、室温で１０分間激しく撹拌した。ブロモピルビン酸（８．００ｇ、０．０４７９モル）、ｔ－ＢｕＯＨ（２２．７ｍＬ、０．２４０モル）を、N_2雰囲気下、室温で反応混合物に加え、フラスコをしっかりと密閉した。この反応混合物を、室温で５日間攪拌した。温度を３０℃未満に保ちながら、さらなるガスの発生が観察されなくなるまで、水（９５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液を加えることによってこの反応混合物をクエンチした。その相を分離し、その水相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で注意深く除去して、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａ－１を無色の油状物として得た（９．２５ｇ、８６％）。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ４．２７（ｓ，２Ｈ），１．５７（ｓ，９Ｈ）。

【０６７０】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａ－２の調製
２－アミノ－５－ニトロピリジン（１４．７ｇ、０．１０６ｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール／エタノール（３：１）（５３０ｍＬ）中の溶液に、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａ－１（３３．０ｍＬ、０．１４８ｍｏｌ）を、N_2雰囲気下で加えた。その混合物を一晩還流した。反応終了後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をＤＣＭ（５００ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａ－２を黄色固体として得た（２４．４ｍｇ、８７％）。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ９．２７（ｄｄ，Ｊ＝２，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝１０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝１０，０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｓ，９Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６４（M^+＋１）。

【０６７１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａの調製
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａ－２（５０ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／H_2O（４：１）（３．８ｍＬ）溶液を、Ｚｎ（１２４ｍｇ、１９．０ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（２０３ｍｇ、３．８０ｍｍｏｌ）で処理した。その反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、その濾液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。その合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ－２３ａを得た（４２ｇ、１００％）。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３４（M^+＋１）。

【０６７２】
実施例：６７　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２３の調製

【化２０４】



【０６７３】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２３－１の調製

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２３ａ（１２．０ｍｇ、０．０５１４ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の溶液に、Ｉｎｔ－ＴＧ２１（４５．５ｍｇ、０．０５６６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３．４ｕＬ、０．０７７１ｍｍｏｌ）を、室温にて、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。その反応混合物を同じ温度で１．５時間攪拌した。その反応物を２ＮのＨＣｌ水溶液の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２３－１を得た（２２．９ｍｇ、４４％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ９．３２（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），５．４９－５．２９（ｍ，８Ｈ），４．３２－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ）。３．７５（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，１８Ｈ），１．６５（ｓ，９Ｈ）

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：１００２（$Ｍ^+$＋１）。

【０６７４】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２３の調製

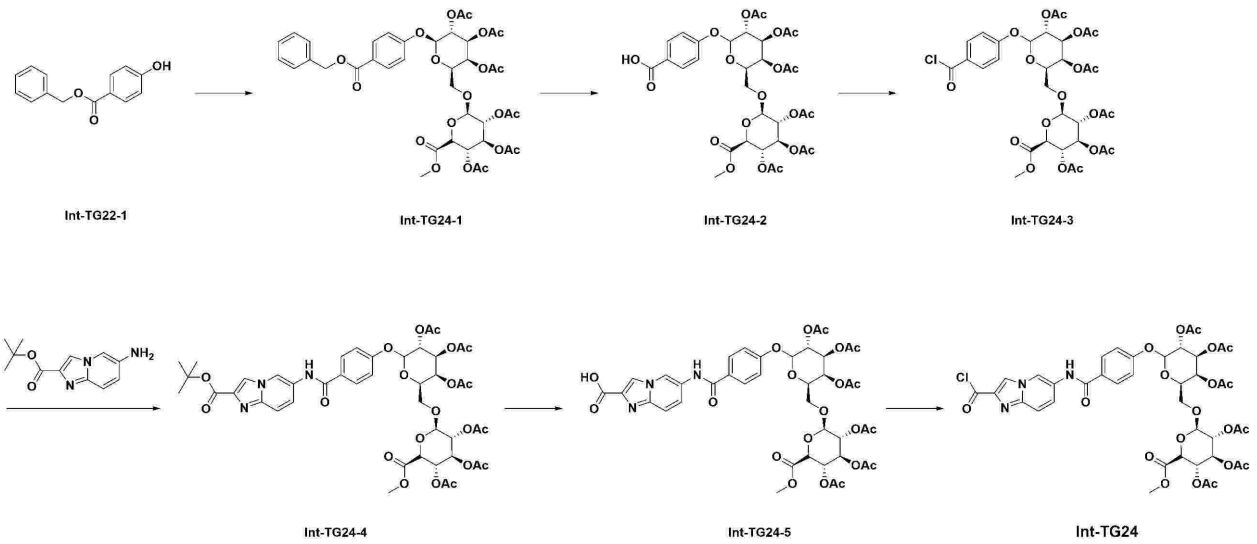
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２３－１（８．６ｍｇ、０．００８５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４３μＬ）中の溶液に、$Ｎ_2$雰囲気下、室温でジオキサン中４ＭのＨＣｌ（５００μＬ）を加えた。５０℃で１時間攪拌した後、この混合物を減圧下で濃縮した。粗化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２３をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（８．４ｍｇ、１００％）。

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：９４６（$Ｍ^+$＋１）。

【０６７５】

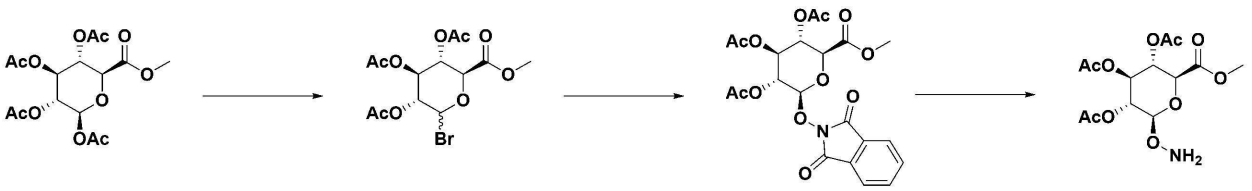
実施例：６８ 化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４の調製

【化２０５】



【０６７６】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４－１～Ｉｎｔ－ＴＧ２４－３の調製
Ｉｎｔ－ＴＧ２４－１、Ｉｎｔ－ＴＧ２４－２、及びＩｎｔ－ＴＧ２４－３は、実施例６４と同様の方法で合成した。
【０６７７】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４－１
収率８６％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．５１－５．４４（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｓ，３Ｈ），５．２２－５．２０（ｍ，２Ｈ），５．１２－５．１０（ｍ，２Ｈ），５．０３－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，９Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ）
【０６７８】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４－２
収率９６％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．５０－５．４４（ｍ，２Ｈ），５．２１－５．１０（ｍ，４Ｈ），５．０３－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．７５（ｍ，４Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．００（ｍ，９Ｈ），１．８５（ｓ，３Ｈ），
【０６７９】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４－３
収率１００％
【０６８０】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４－４の調製
Ｉｎｔ－ＴＧ２４－４は、実施例６７の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２３－１の調製方法と同様の方法で合成した。
収率７１％

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９５８（Ｍ$^{+}$＋１）
【０６８１】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４－５の調製
乾燥ＭＣ（１．０ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４－４（５２ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、室温でＴＦＡ（０．３ｍＬ）を加えた。室温で１７時間撹拌した後、この混合物を減圧下で濃縮した。この粗化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４－５をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（４９ｍｇ、１００％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９０２（Ｍ$^{+}$＋１）
【０６８２】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２４の調製
Ｉｎｔ－ＴＧ２４は、実施例６４の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２１と同様の方法で合成した。収率１００％
【０６８３】
実施例：６９　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５の調製
【化２０６】



Int-TG25-1　Int-TG25-2　Int-TG25

【０６８４】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５－１の調製
アセトブロモ－α－Ｄ－グルクロン酸メチルエステル（３．０ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の臭化水素中の溶液にＡｃＯＨ中の溶液（３３重量％）を０℃でN_2雰囲気下で。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５－１を得た（２．５０ｇ、７９％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．６５（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０５（ｍ，９Ｈ）
【０６８５】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５－２の調製
無水ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５－１（２．０７ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、－１０℃でＮ－ヒドロキシフタルイミド（８５０ｍｇ、５．２１ｍｍｏｌ）とテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩（３５４ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）及び１Ｍ炭酸ナトリウム溶液（１０．４ｍＬ、１０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を、室温で８時間撹拌した。その反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。その合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５－２を生成した（１．６６ｇ、６６％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８８－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．７６（ｍ，２Ｈ），５．３８－５．２９（ｍ，３Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）
【０６８６】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５の調製

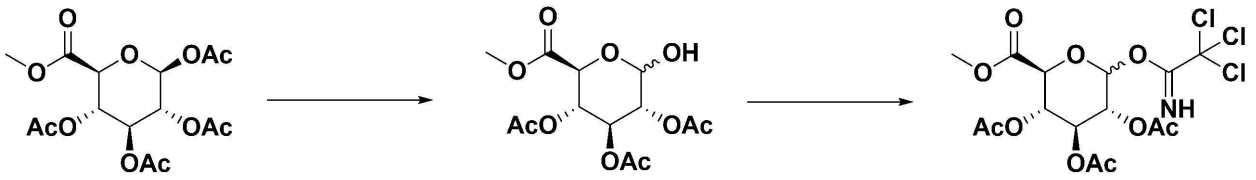
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５（１．０７ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の溶液に、室温でN_2雰囲気下でヒドラジン一水和物（１１４μｌ、２．３４ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を室温で２０分間撹拌した。その反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（４０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５を得た（１．０７ｇ、９６％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ５．９０（ｓ，１Ｈ），５．２７－５．２１（ｍ，２Ｈ），５．０８（ｍ，１Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０４－２．０２（ｍ，６Ｈ）

【０６８７】

実施例７０：化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２６の調製

【化２０７】



Int-TG26-1　　Int-TG26

【０６８８】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２６－１の調製

無水ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の１，２，３，４－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルクロン酸メチル（３．０ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、ベンジルアミン（１．０５ｍＬ、９．５６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。この反応混合物を、室温で４時間撹拌した。この反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥＡ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２６－１を得た（２．０４ｇ、７７％）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ５．６１－５．５６（ｍ，２Ｈ），５．２０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ）２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．０３（ｍ，６Ｈ）

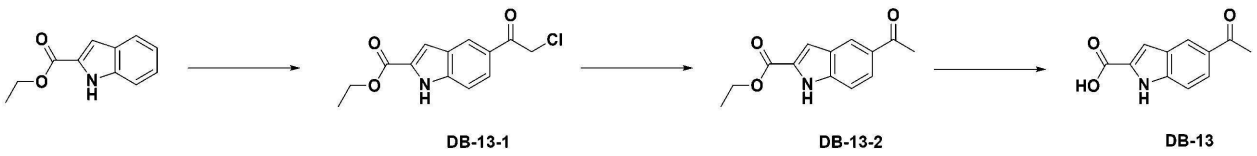
【０６８９】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２６の調製

無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２６－１（４３４ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリクロロアセトニトリル（１．３ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（９７μｌ、０．６５ｍｍｏｌ）を０℃、N_2雰囲気下で加えた。その反応混合物を０℃で５時間撹拌した。その反応物を真空内で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２６（４３７ｍｇ、７１％）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ８．７３（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｔ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｔ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，６Ｈ），２．０２（

ｓ，３Ｈ）
【０６９０】
実施例：７１　化合物ＤＢ－１３の調製
【化２０８】



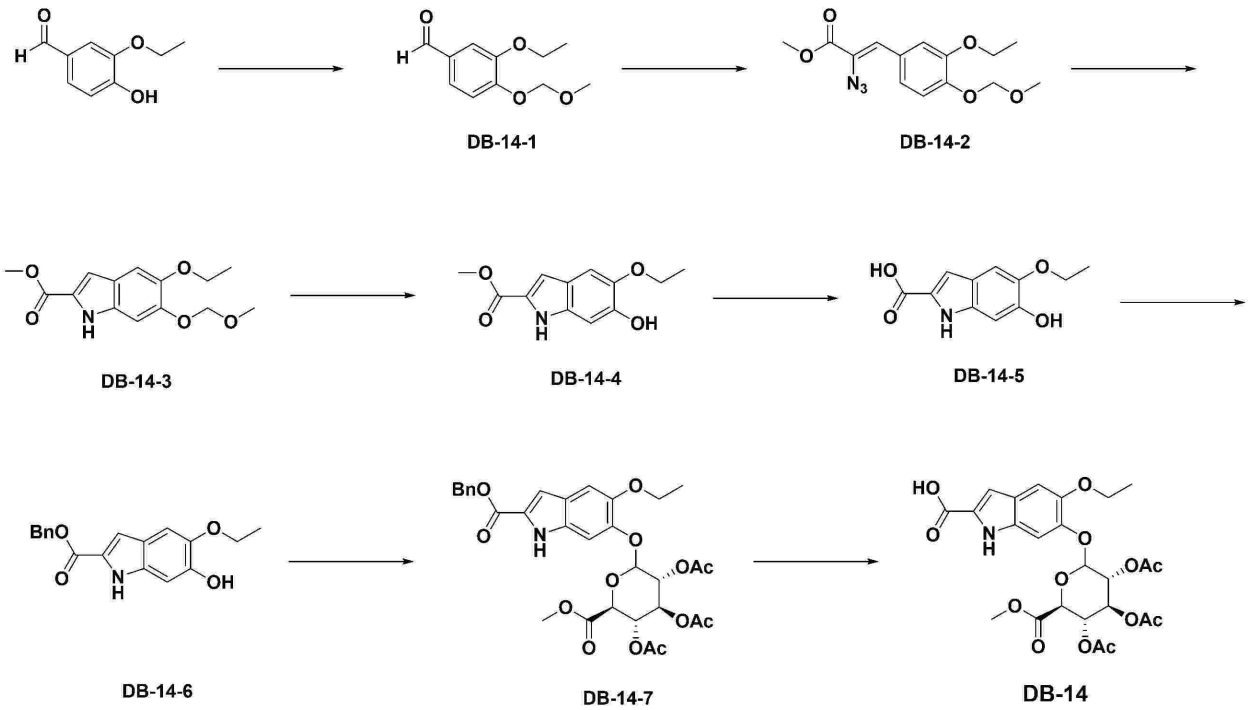
【０６９１】
化合物ＤＢ－１３－１の調製
塩化アルミニウム（１．４１ｇ、１０．５８ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（１５ｍＬ）中の溶液に、塩化クロロアセチル（８４１μｌ、１０．５８ｍｍｏｌ）を０℃、N_2雰囲気下で加えた。反応混合物に、インドール－２－カルボン酸エチル（１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（１５ｍＬ）中の溶液をゆっくり滴下した。この反応混合物を室温で５時間攪拌した。この反応混合物を氷水（７０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２×１００ｍＬ）で抽出し飽和重炭酸ナトリウム溶液（１５０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。この化合物ＤＢ－１３－１をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（１．４ｇ、１００％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
【０６９２】
化合物ＤＢ－１３－２の調製
化合物ＤＢ－１３－１（１．４ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３２ｍＬ）溶液に、亜鉛粉末（９６５ｍｇ、１４．７５ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（８ｍＬ）を室温でN_2雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温で２時間撹拌し、濾過して、真空内で濃縮した。得られた混合物を、H_2O（７０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１３－２を得た（１．０３ｇ、８４％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．１９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），４．４４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
【０６９３】
化合物ＤＢ－１３の調製
ＤＢ－１３－２（５３５ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／H_2O／１，４－ジオキサン（４ｍＬ／４ｍＬ／４ｍＬ）溶液に、水酸化リチウム一水和物（４１ｍｇ、２３．１ｍｍｏｌ）を、０℃、N_2雰囲気下で加えた。この反応混合物を、室温で２時間撹拌した。反応をＨＣｌでクエンチした後、その反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。化合物ＤＢ－１３を、さらに精製することなく次のステップで使用した（４４４ｍｇ、９５％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．１４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１

Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）

【０６９４】

実施例：７２　化合物ＤＢ－１４の調製

【化２０９】



【０６９５】

化合物ＤＢ－１４－１の調製

３－エトキシ－４－ヒドロキシベンズアルデヒド（６．１１ｇ、３６．８ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の溶液に、クロロメチルメチルエーテル（３．０７ｍＬ、４０．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２．８ｍＬ、７３．６ｍｍｏｌ）を０℃でN_2雰囲気下で添加した。この反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。その反応混合物を、H_2（２００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を、ＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出した。その合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１４－１を得た（１．０３ｇ、８２％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．８６（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．２５（ｍ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【０６９６】

化合物ＤＢ－１４－２の調製

化合物ＤＢ－１４－１（６．３ｇ、２９．９７ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の溶液に、アジド酢酸メチル（１３．８ｇ、０．１２ｍｏｌ）のＭｅＯＨ（７５ｍＬ）中の溶液及びナトリウムメトキシド５Ｍ溶液（２４ｍＬ、０．１２ｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、－１０℃で添加した。その反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥＡ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１４－２を得た（４．５４ｇ、４９％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２６

（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【０６９７】

化合物ＤＢ－１４－３の調製

化合物ＤＢ－１４－２（４．５ｍｇ、１４．６４ｍｍｏｌ）のｐ－キシレン（３．４０ｍＬ）中の溶液に、室温でN_2雰囲気下。この反応混合物を１８０℃で３０分間撹拌した。その反応混合物を室温にて冷却して減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１４－３を生成した（２．６８ｇ、６６％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７２（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．０９（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【０６９８】

化合物ＤＢ－１４－４の調製

無水ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の化合物ＤＢ－１４－３（１ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、室温で１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中の塩化水素４．０Ｍ溶液を加えた。１．５時間攪拌した後、この反応混合物をＤＣＭで希釈して、減圧下で濃縮した。化合物ＤＢ－１４－４をさらに精製することなく次のステップで使用した（８４２ｍｇ、１００％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６５（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０６９９】

化合物ＤＢ－１４－５の調製

化合物ＤＢ－１４－４（８４２ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／H_2O／１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ／５．００ｍＬ／１０．０ｍＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（７５１ｍｇ、１７．９ｍｍｏｌ）を、０℃で、N_2雰囲気下で添加した。その反応混合物を５０℃で６時間撹拌した。その反応をＨＣｌでクエンチした後、得られた沈殿物を濾取した。固体を水で洗浄し、真空乾燥して化合物ＤＢ－１４－５（７９２ｍｇ、１００％）を白色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２２２（M^+＋１）。

【０７００】

化合物ＤＢ－１４－６の調製

無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物ＤＢ－１４－５（７９０ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でＤＩＰＥＡ（９３３μｌ、５．３４ｍｍｏｌ）及び臭化ベンジル（５１０μｌ、４．２８ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。その反応混合物を室温に冷却した。その反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した。生じた混合物をＥＡ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１４－６を得た（９４０ｍｇ、８５％）。

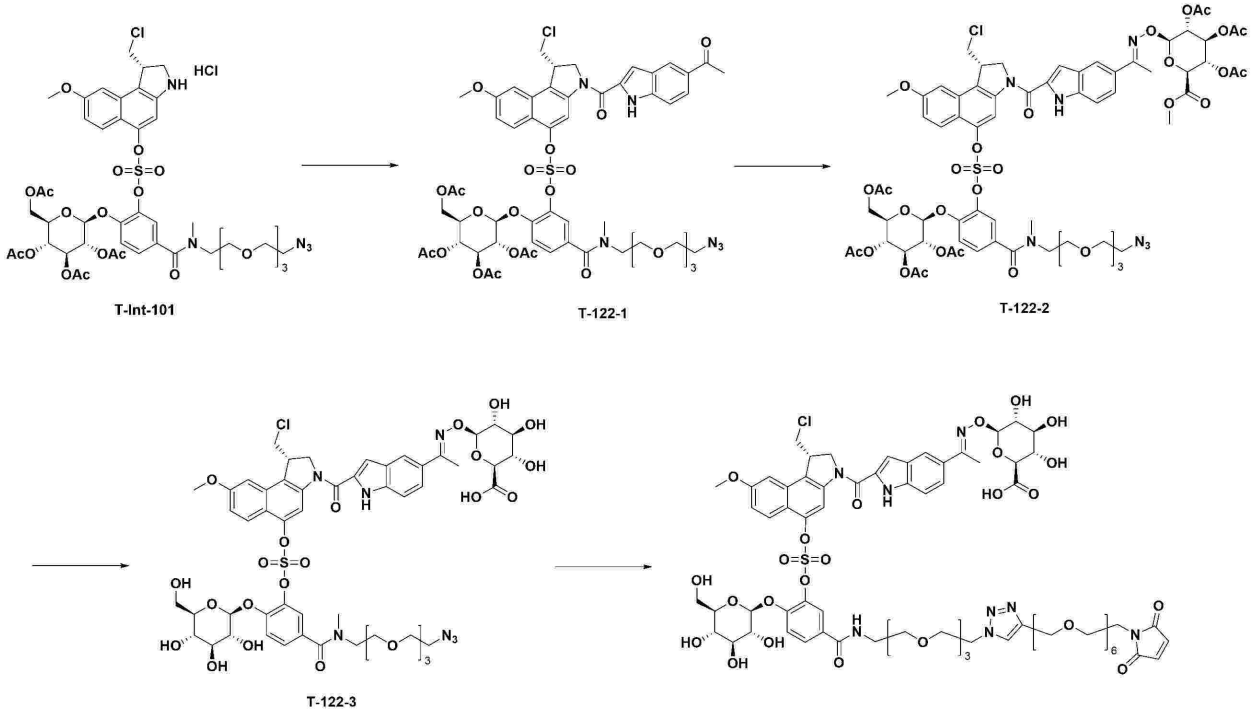
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６５（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），５．９９（ｓ，１Ｈ），５．３８（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０７０１】

化合物ＤＢ－１４－７の調製

化合物ＤＢ－１４－６（９５ｍｇ、０．３０５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）溶液

に、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２５－１（２２０ｍｇ、０．４５８ｍｍｏｌ）及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（５７μｌ、０．４５８ｍｍｏｌ）を、－１０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。同じ温度で３０分間撹拌した後、その反応混合物をＤＣＭ（３０ｍｌ×３）、$Ｈ_2Ｏ$（３０ｍｌ）で抽出した。その有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１４－７を生成した（１８４ｍｇ、９５％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６２８（$Ｍ^+$＋１）。
【０７０２】
化合物ＤＢ－１４の調製
無水ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の化合物ＤＢ－１４－７（１８４ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｈ_2$下、室温でｐｄ／Ｃ（５％、６３ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を、１時間撹拌し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、次いで減圧下で濃縮した。この化合物ＤＢ－１４をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（１４９ｍｇ、９５％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５３８（$Ｍ^+$＋１）。
【０７０３】
実施例：７３　化合物Ｔ－１２２の調製
【化２１０】



【０７０４】
化合物Ｔ－１２２－１の調製
化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１０１（１００ｍｇ、９４．３μｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３ｍＬ）の溶液に、化合物ＤＢ－１３（３９．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（５９ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）を、室温にて、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。同じ温度で１時間撹拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１２２－１を得た（６８ｍｇ、６０％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２１０（$Ｍ^+$）。
【０７０５】
化合物Ｔ－１２２－２の調製

無水ＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の化合物Ｔ－１２２－１（１６ｍｇ、１３．２μｍｏｌ）の溶液に、$Ｎ_2$雰囲気下、室温で化合物Ｉｎｔ１（４６ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を、室温で３．５時間撹拌した。その反応混合物を濃縮した。その残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１２２－２（１９．８ｍｇ、９７％）を生成した。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５４１（$Ｍ^+$）。

【０７０６】

化合物Ｔ－１２２－３の調製

Ｔ－１２２－２（１９．８ｍｇ、１２．８５μｍｏｌ）のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$／１，４－ジオキサン（０．７ｍＬ／０．７ｍＬ／０．７ｍＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（４．３ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）を、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。その反応混合物を－２０℃で２時間撹拌した。反応を２ＮのＨＣｌでクエンチした後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物Ｉｎｔ２－３（１２．９ｍｇ、８２％）を生成した。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２３３（$Ｍ^+$）。

【０７０７】

化合物Ｔ－１２２の調製

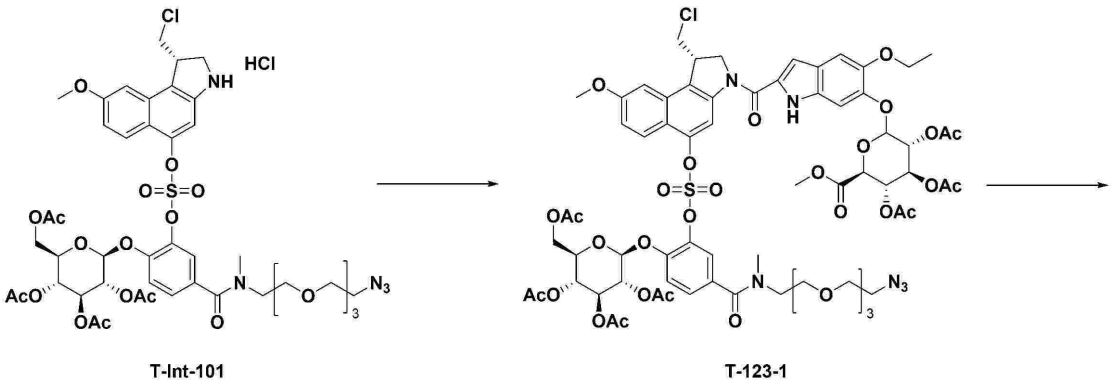
化合物Ｔ－１２２－３（５．３ｍｇ、４．３μｍｏｌ）、Ｍａｌ－１（３．４３ｍｇ、８．６０μｍｏｌ）のＤＭＳＯ（８００μＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_2$窒素雰囲気下で、ＣｕＢｒ（３．７ｍｇ、２５．８μｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｉｎｔ２（５．４ｍｇ、７７％）を生成した。

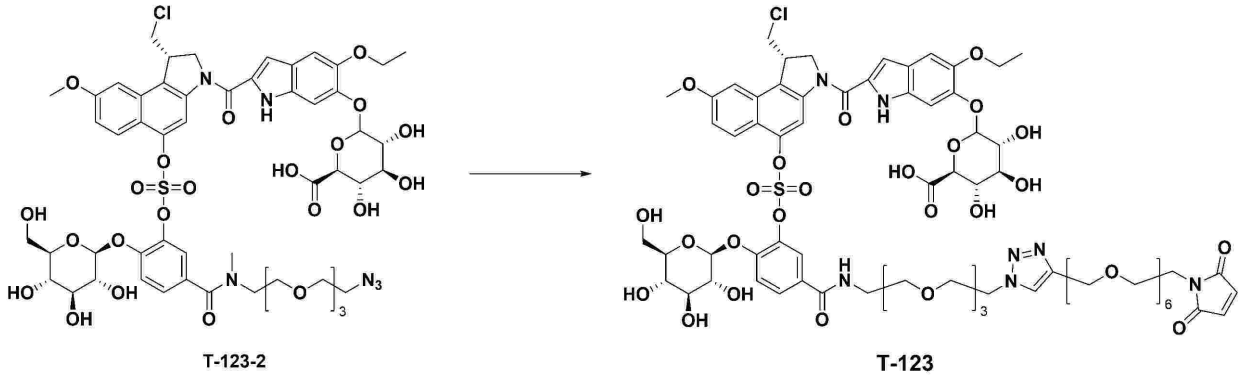
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６３２（$Ｍ^+$）。

【０７０８】

実施例：７４　化合物Ｔ－１２３の調製

【化２１１】





【０７０９】

化合物Ｔ－１２３－１の調製

化合物Ｔ－Ｉｎｔ－１０１（１０ｍｇ、９．４２μｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の溶液に、化合物ＤＢ－１４（６．０７ｍｇ、１１．３１μｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２．７ｍｇ、１４．１３μｍｏｌ）を室温で、$Ｎ_2$雰囲気下で添加した。同じ温度で１時間攪拌した後、その反応混合物を、分取ＨＰＬＣによって精製し、化合物Ｔ－１２３－１を得た（４．０ｍｇ、２７％）。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５４４（$Ｍ^+$）。

【０７１０】

化合物Ｔ－１２３－２の調製

Ｔ－１２３－１（４．０ｍｇ、２．５９μｍｏｌ）のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$／１，４－ジオキサン（０．３ｍＬ／０．３ｍＬ／０．３ｍＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．８７ｍｇ、２０．７２μｍｏｌ）を、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。その反応混合物を－２０℃で２時間攪拌した。その反応を２ＮのＨＣｌでクエンチした後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物Ｔ－１２３－２（２．６ｍｇ、８１％）を生成した。

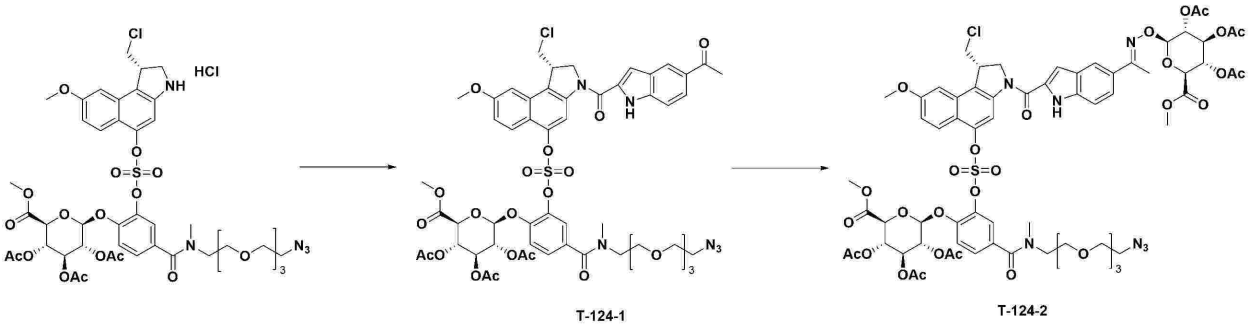
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２３６（$Ｍ^+$）。

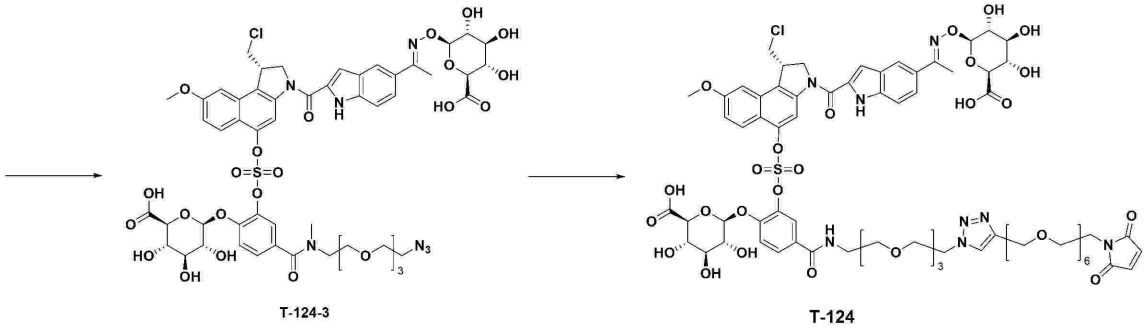
【０７１１】

化合物Ｔ－１２３の調製

化合物Ｔ－１２３－２（２．６ｍｇ、２．１μｍｏｌ）、Ｍａｌ－１（１．６８ｍｇ、４．２１μｍｏｌ）のＤＭＳＯ（６００μＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_2$窒素雰囲気下でＣｕＢｒ（１．８１ｍｇ、１２．６μｍｏｌ）で処理して、１時間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－１２３（２．１ｍｇ、６１％）を生成

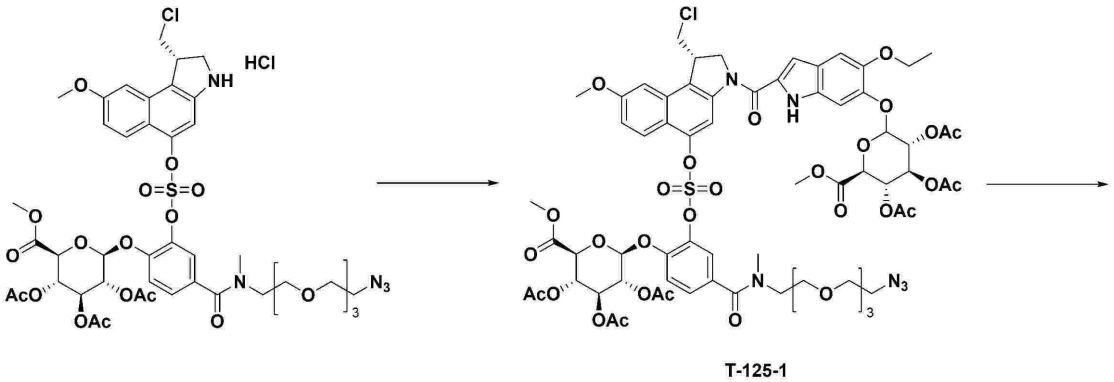
した。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６３５（Ｍ＋）。
【０７１２】
　実施例：７５　化合物Ｔ－１２４の調製
【化２１２】



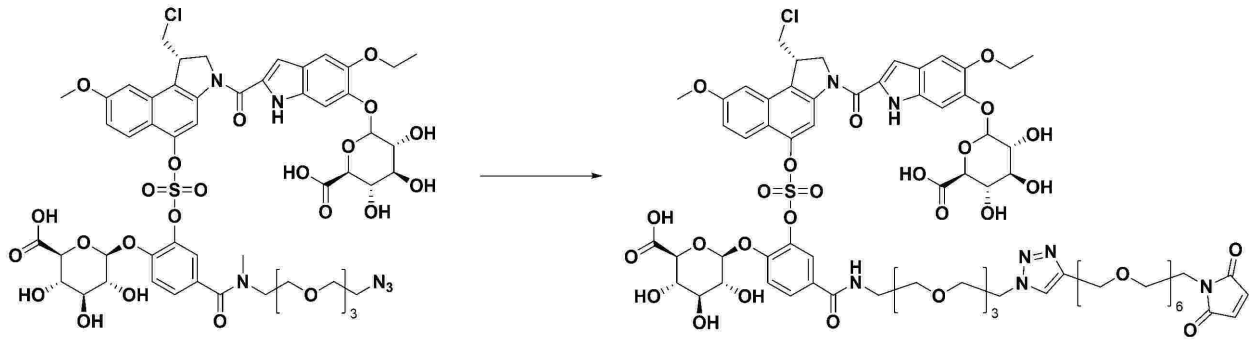


化合物Ｔ－１２４は、実施例７３（７７．８ｍｇ、７４％）に記載のものと同様の合成経路によって合成した。
【０７１３】
　化合物Ｔ－１２４－１
　収率７４％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１１９５（Ｍ＋）。
【０７１４】
　化合物Ｔ－１２４－２
　収率８７％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５２６（Ｍ＋）。
【０７１５】
　化合物Ｔ－１２４－３
　収率８４％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２４６（Ｍ＋）。
【０７１６】
　化合物Ｔ－１２４
　収率８６％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６４６（Ｍ＋）。
【０７１７】
　実施例：７６　化合物Ｔ－１２５の調製

【化２１３】



T-125-1



T-125-2　　T-125

化合物Ｔ－１２５は、実施例７４に記載のものと同様の合成経路によって合成した。

【０７１８】

化合物Ｔ－１２５－１

収率８２％

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５２９（Ｍ＋）。

【０７１９】

化合物Ｔ－１２５－２

収率６１％

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２４９（Ｍ＋）。

【０７２０】

化合物Ｔ－１２５

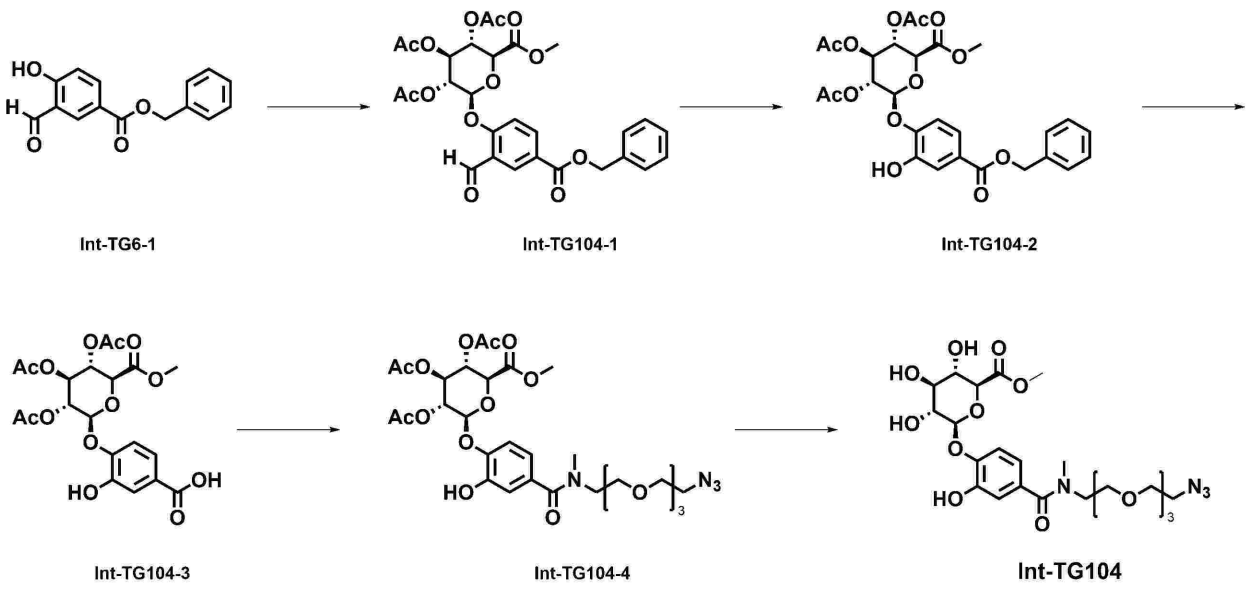
収率９５％

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６４９（Ｍ＋）。

【０７２１】

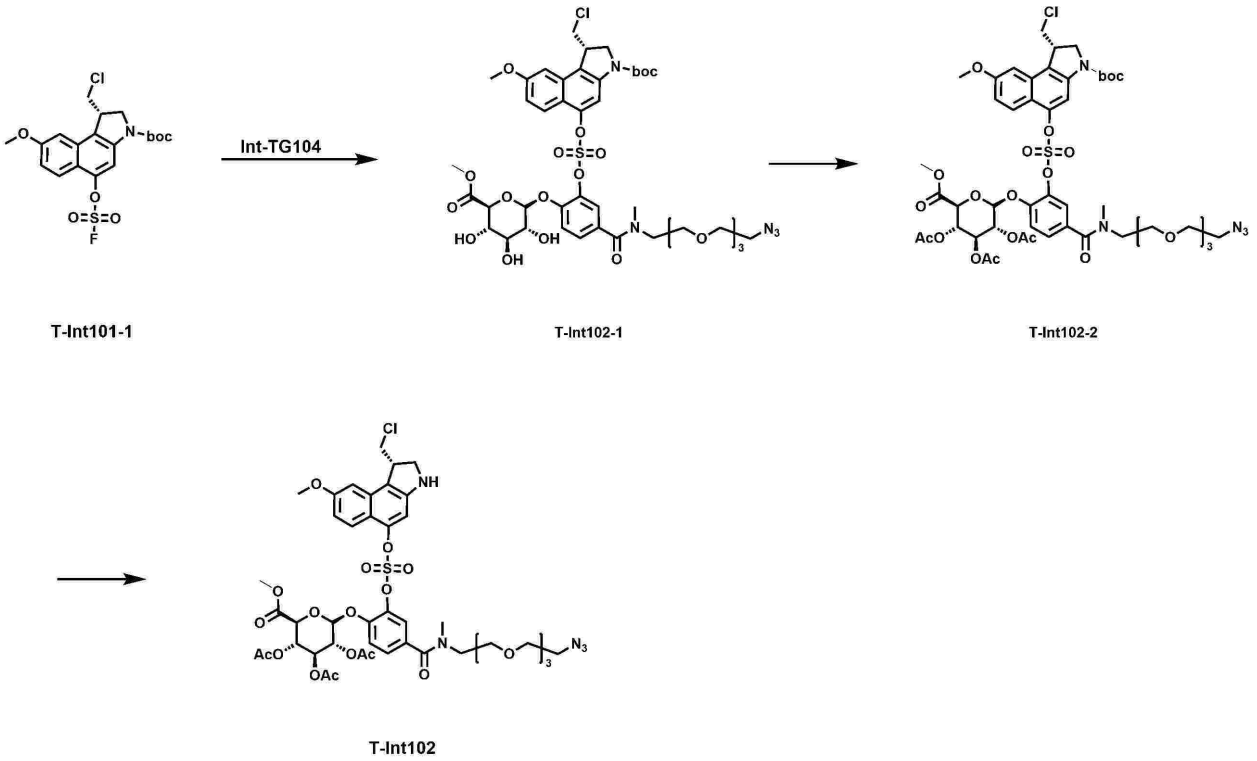
実施例：７７　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０４の調製

【化２１４】



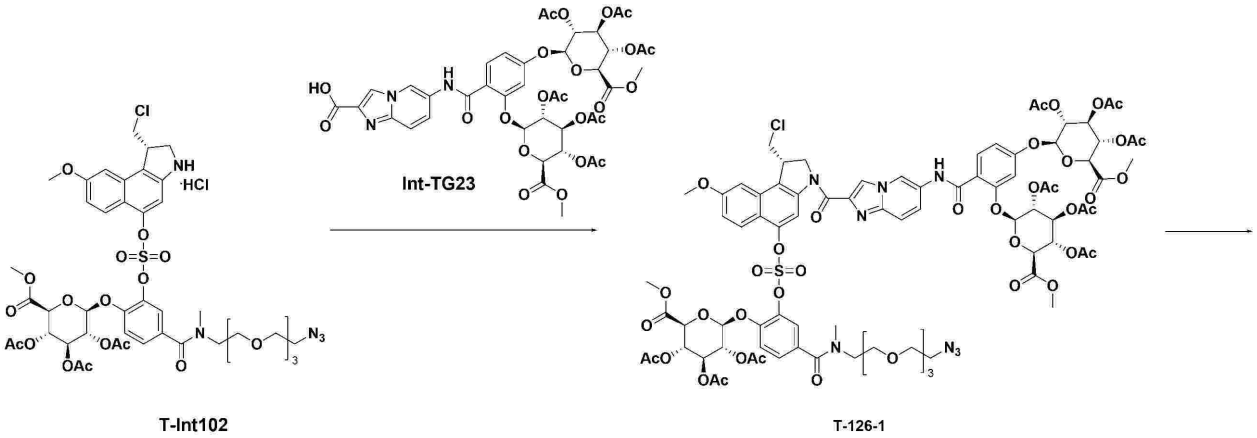
【０７２２】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０４－１～Ｉｎｔ－ＴＧ１０４－４の調製
実施例１１と同様の方法でＩｎｔ－ＴＧ１０４－１～Ｉｎｔ－ＴＧ１０４－４を合成した。
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０４－１
収率７０％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．３３（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．３６（ｍ，６Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０５（ｍ，９Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５９５（Ｍ$^+$＋Ｎａ）。
【０７２３】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０４－２
収率８６％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），５．４１－５．２５（ｍ，５Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０６（ｍ，９Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５８３（Ｍ$^+$＋Ｎａ）。
【０７２４】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０４－３
収率１００％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．２９（ｍ，３Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０７（ｍ，９Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４９３（Ｍ$^+$＋Ｎａ）。

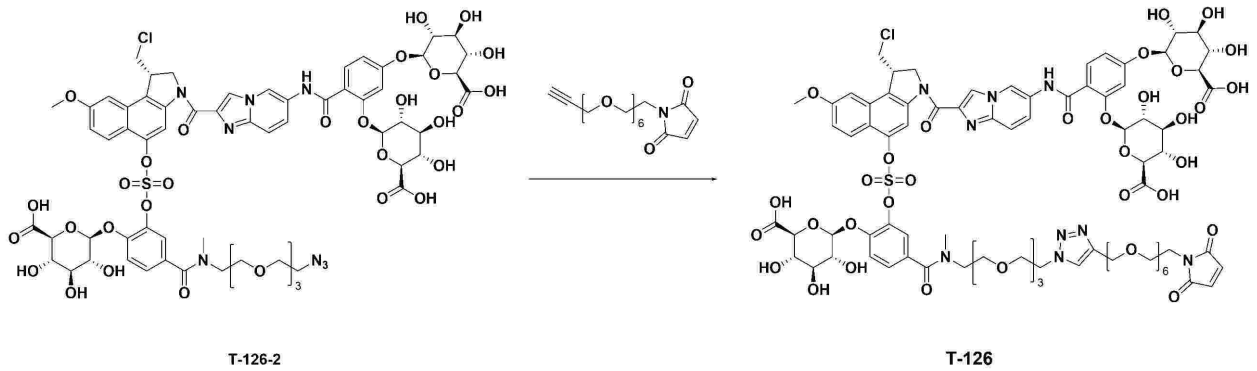
【０７２５】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０４－４
収率８０％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．０６－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．３２－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．２７（ｍ，３Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．４６（ｍ，１７Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，９Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６８５（Ｍ$^{+}$＋１）
【０７２６】
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０４の調製
Ｉｎｔ－ＴＧ１０４－４（７０．２ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）のメタノール／ＭＣ（２．５ｍＬ／０．５ｍＬ）中の溶液に、Ｎ$_{2}$雰囲気下、０℃でＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４２．７ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）を加えた。同じ温度で１時間３０分攪拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１０４を得た（３６．７ｍｇ、６４％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５５９（Ｍ$^{+}$＋１）
【０７２７】
実施例：７８　化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０２の調製
【化２１５】



【０７２８】
化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０２－１の調製
Ｔ－Ｉｎｔ１０２－１は実施例４０と同様の方法で合成した。
収率２３％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９８４（Ｍ$^{+}$）。
【０７２９】
化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０２－２の調製
ピリジン（０．１６ｍＬ）に溶解したＴ－Ｉｎｔ１０２－１（８．１ｍｇ、０．００８２

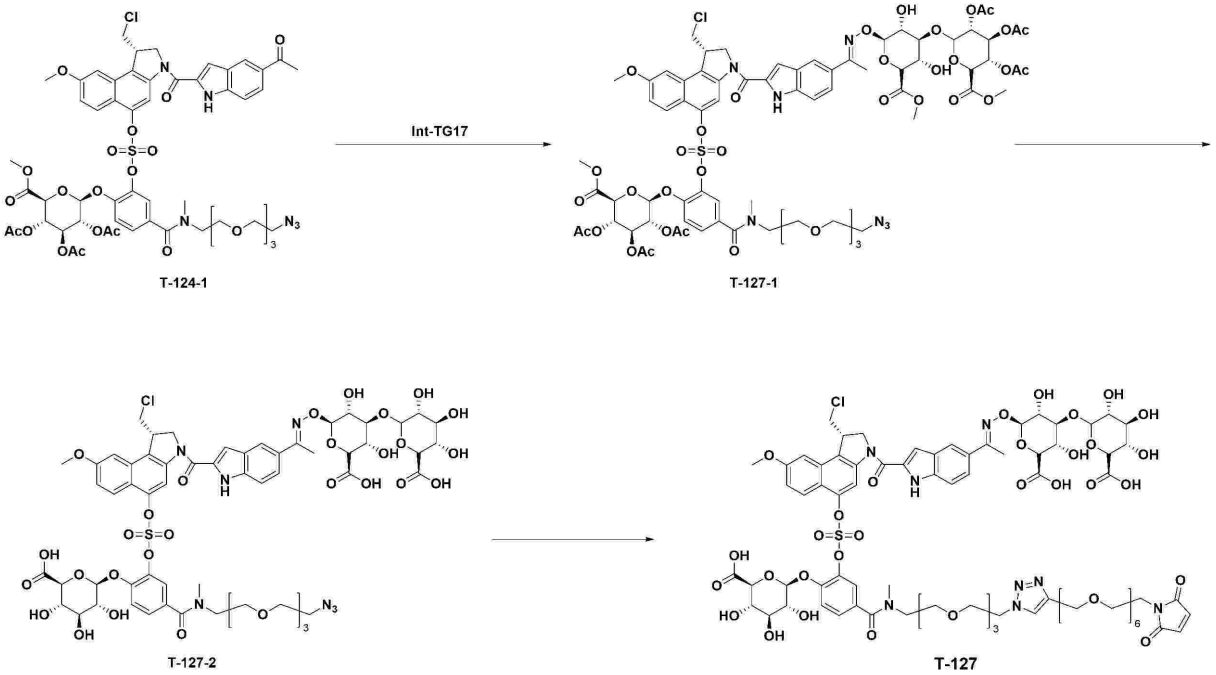
３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下、室温でＤＭＡＰ（０．１０ｍｇ、０．０００８２３ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（９．３４μｌ、０．０４１１ｍｍｏｌ）を加えた。同じ温度で５時間３０分撹拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０２－２を得た（９．１ｍｇ、１００％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１１１０（Ｍ$^+$）。
【０７３０】
　化合物Ｔ－Ｉｎｔ１０２の調製
Ｔ－Ｉｎｔ１０２は実施例４０と同様の方法で合成した。
収率１００％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０１０（Ｍ$^+$）。
【０７３１】
　実施例：７９　化合物Ｔ－１２６の調製
【化２１６】





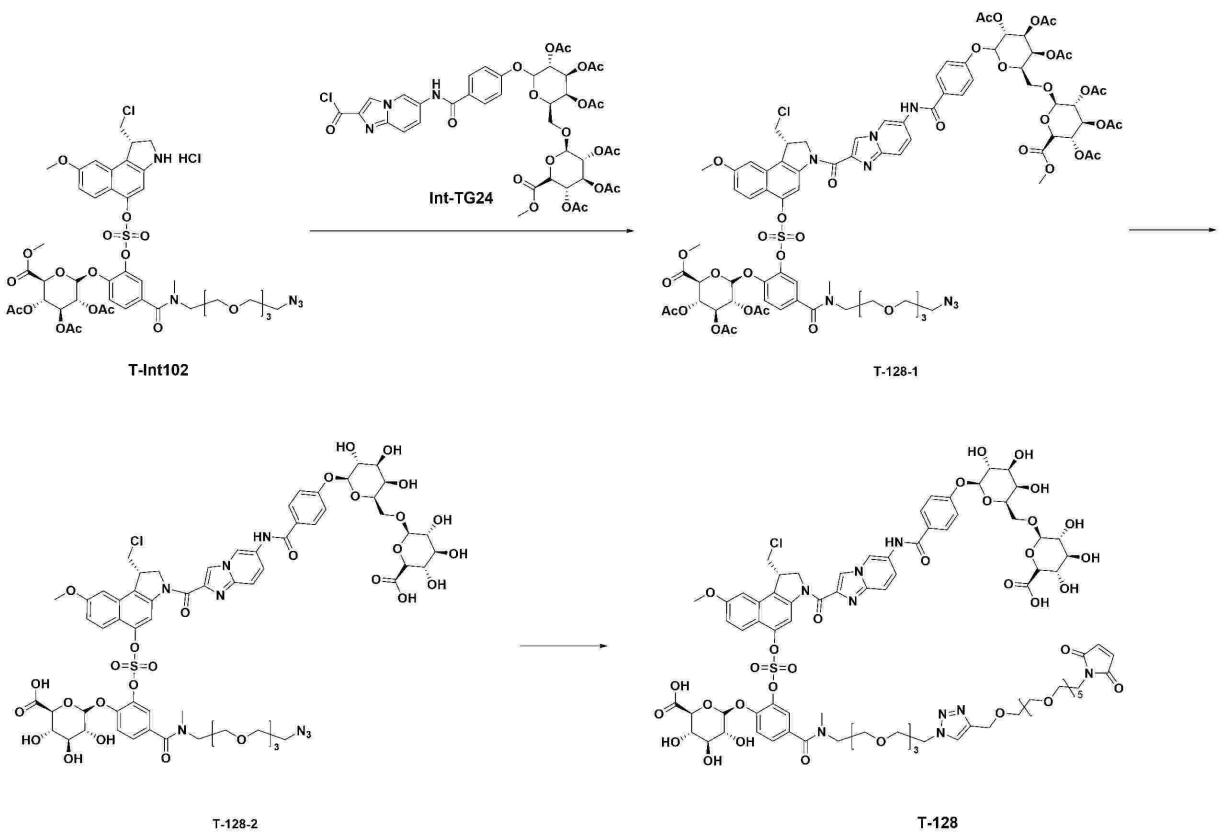
【０７３２】
　化合物Ｔ－１２６－１の調製
Ｔ－Ｉｎｔ１０２（８．９５ｍｇ、０．００８５５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の溶液に、Ｉｎｔ－ＴＧ２３（８．４ｍｇ、０．００８５５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（４．９２ｍｇ、０．０２５７ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_2$雰囲気下、室温で加えた。同じ温度で３５分間撹拌した後、その反応混合物を、分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１２６－１を得た（７．０ｍｇ、４２％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１９３８（Ｍ$^+$）
【０７３３】
　化合物Ｔ－１２６－２の調製
Ｔ－１２６－１（７．０ｍｇ、０．００３６１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．２ｍＬ）、Ｍｅ

ＯＨ（４０μＬ）、H_2O（１１０μＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（５．３０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、－３０℃で加えた。同じ温度で１．５時間撹拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１２６－２を得た（４．６ｍｇ、８４％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５１７（M^+）。
【０７３４】
化合物Ｔ－１２６の調製
化合物Ｔ－１２６－２（４．６ｍｇ、０．００３０３ｍｍｏｌ）の脱気ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）中の溶液に、室温、N_2雰囲気下でＭａｌ－１（２．４２ｍｇ、０．００６０６ｍｍｏｌ）を加え、ＣｕＢｒ（２．６１ｍｇ、０．０１８２ｍｍｏｌ）で処理し、３０分間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１２６（４．８２ｍｇ、８３％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１９１７（M^+）。
【０７３５】
実施例：８０　化合物Ｔ－１２７の調製
【化２１７】



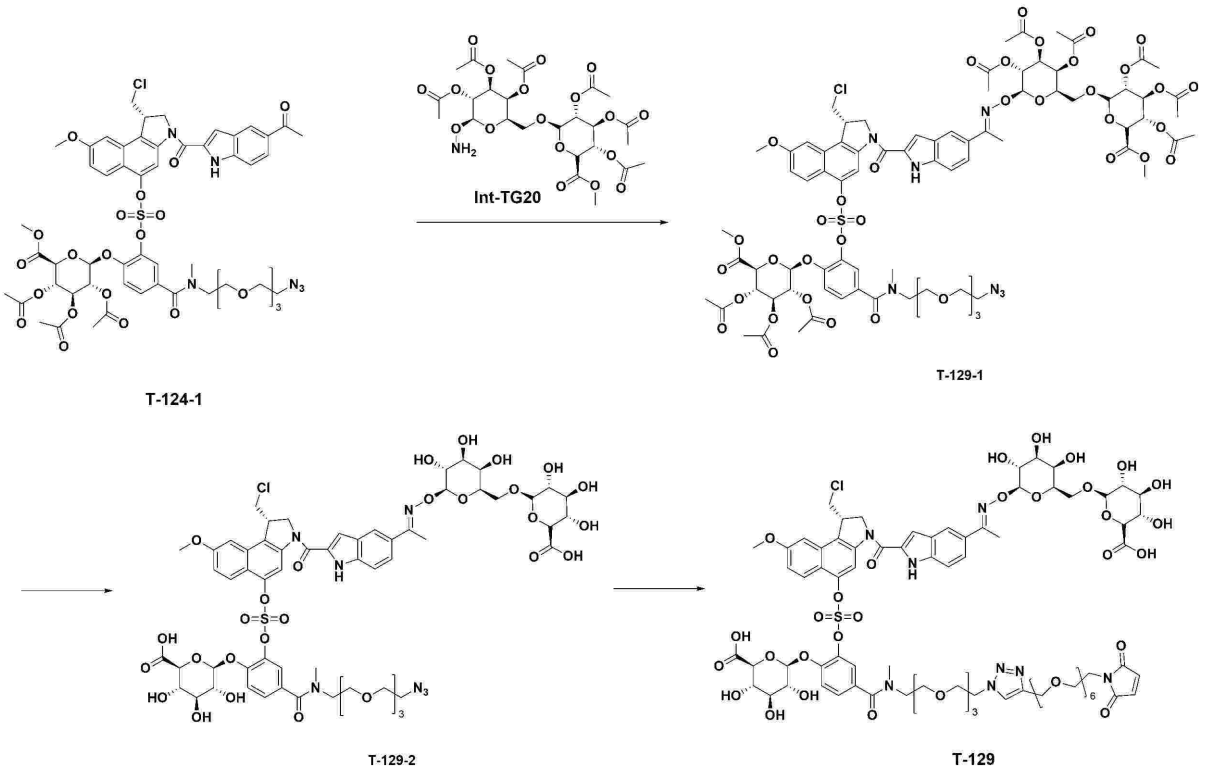
【０７３６】
化合物Ｔ－１２７－１の調製
化合物Ｔ－１２４－１（１５．２ｍｇ、０．０１２７ｍｍｏｌ）をメタノール（０．５ｍＬ）に溶解した溶液に、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７（１５．２ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で加えた。同じ温度で１日間撹拌した後、その反応混合物をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物Ｔ－１２７－１（１４ｍｇ、６４％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８５８（M^+／２）。
【０７３７】
化合物Ｔ－１２７－２及びＴ－１２７の調製
Ｔ－１２７－２及びＴ－１２７は、実施例７４と同様の方法で合成した。
化合物Ｔ－１２７－２
収率６０％

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１４２２（Ｍ$^{+}$）。
化合物Ｔ－１２７
収率８７％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９１１（Ｍ＋／２）。
【０７３８】
　実施例：８１　化合物Ｔ－１２８の調製
【化２１８】



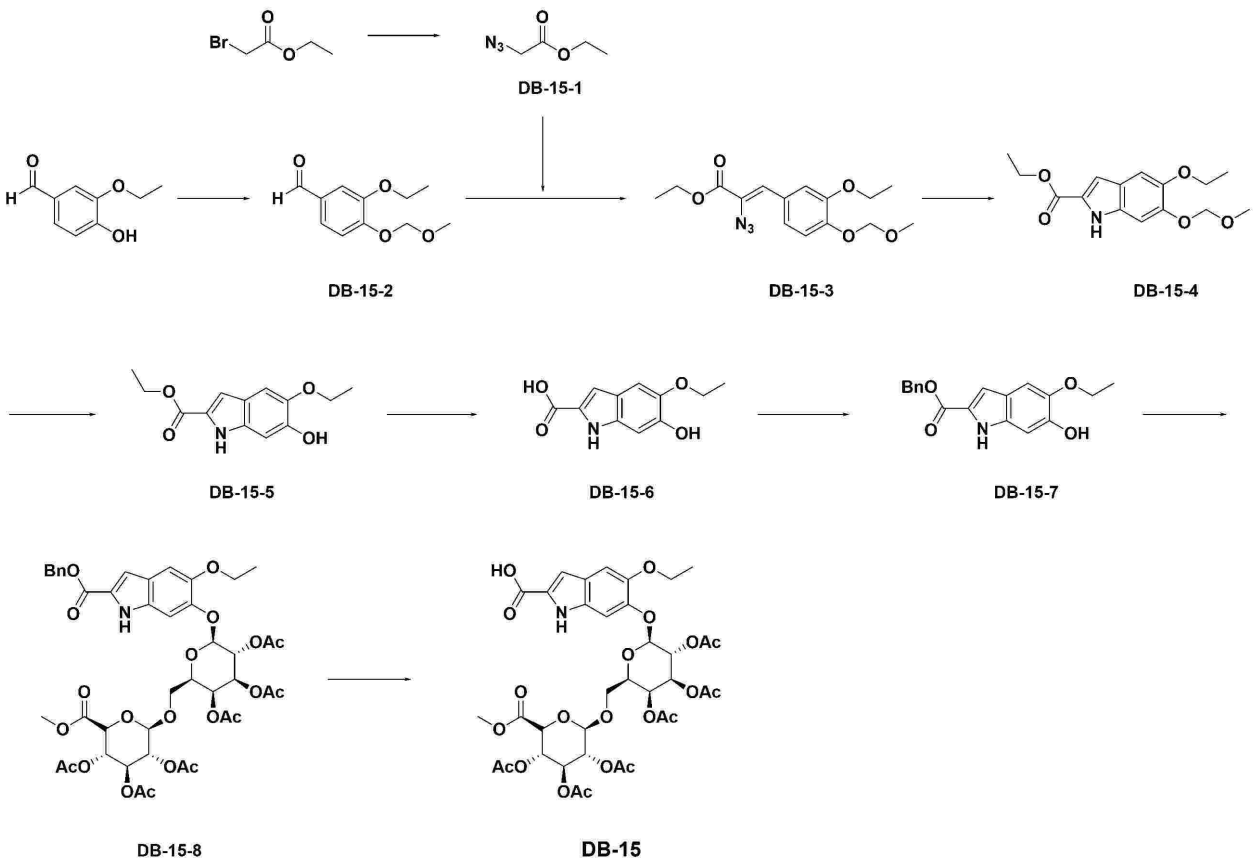
【０７３９】
　化合物Ｔ－１２８－１の調製
Ｔ－Ｉｎｔ１０２（１７ｍｇ、０．０１６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の溶液に、Ｉｎｔ－ＴＧ２４（１５．３ｍｇ、０．０．０６６ｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５．８ｕＬ、０．０３３ｍｍｏｌ）を、室温にて、N_2雰囲気下で加えた。同じ温度で１．５時間攪拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ－１２８－１を得た（２２ｍｇ、７０％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９４７（Ｍ$^{+}$／２）
【０７４０】
　化合物Ｔ－１２８－２及びＴ－１２８の調製
Ｔ－１２８－２及びＴ－１２８は、実施例７９と同様の方法で合成した。
化合物Ｔ－１２８－２
収率７８％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７４４（Ｍ$^{+}$／２）
化合物Ｔ－１２８
収率５２％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９４４（Ｍ$^{+}$／２）
【０７４１】

実施例：８２　化合物Ｔ－１２９の調製
【化２１９】



【０７４２】
化合物Ｔ－１２９－１の調製
Ｔ－１２４－１（９．１ｍｇ、０．００７６ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（０．１５ｍＬ）に溶解した溶液に、Ｉｎｔ－ＴＧ２０（９．２ｍｇ、０．０１４４ｍｍｏｌ）、アニリン（３．４６μｌ、０．０３８ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１滴）を、室温、$Ｎ_2$雰囲気下で加えた。同じ温度で３日間撹拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｔ１－１を得た（３．９ｍｇ、２８％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９０７（$Ｍ^+$／２）
【０７４３】
化合物Ｔ－１２９－２、及びＴ－１２９の調製
Ｔ４－２は、実施例７９と同様の方法で合成した。
化合物Ｔ－１２９－２
収率６６％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９１１（$Ｍ^+$／２）。
化合物Ｔ－１２９
収率９２％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１８０８（$Ｍ^+$）。
【０７４４】
実施例：８３　化合物ＤＢ－１５の調製

【化２２０】



【０７４５】

化合物ＤＢ－１５－１の調製

ブロモ酢酸エチル（１０ｇ、５９．９ｍｍｏｌ）のアセトン（６２．５ｍＬ）中の溶液に、水（５０ｍＬ）の中のアジ化ナトリウム（９．７３ｇ、１５０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、０℃で加えた。その反応混合物を室温で１時間撹拌した。その生成物をＭＣで抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物ＤＢ－１５－１をさらに精製することなく次のステップで使用した（６．１７ｇ、８０％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．２８－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０７４６】

化合物ＤＢ－１５－２の調製

ＤＢ－１５－２を実施例５４と同様の方法で合成した。

収率１００％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．８７（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），４．２１－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０７４７】

化合物ＤＢ－１５－３の調製

エタノール（３２．０ｍＬ）中のナトリウムエトキシド（３．５０ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＢ－１５－２（１．０ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）、ＤＢ－１５－１（１．８４ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）及びＥＴＦＡ（１．７０ｍＬ、１４．３ｍｍｏｌ）をN_2雰

囲気下、０℃で加えた。この反応混合物を室温で３時間攪拌した。その反応物をNH_4Cl溶液によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その化合物Ｉｎｔ５－１をさらに精製することなく次のステップで使用した。（１．１６ｇ、７６％）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ７．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０７４８】

化合物ＤＢ－１５－４の調製

ＤＢ－１５－４を実施例４２と同様の方法で合成した。

収率６５％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ７．１９（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０７４９】

化合物ＤＢ－１５－５の調製

ＤＢ－１５－５は、化合物実施例５７と同様の方法で合成した。

収率１００％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．３４（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝３０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｓ，１Ｈ），１．３４－１．３１（ｍ，６Ｈ）

【０７５０】

化合物ＤＢ－１５－６の調製

ＤＢ－１５－５（１３９ｍｇ、０．５５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／H_2O（２．７／１．０ｍＬ）中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１１７ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）を０℃、N_2雰囲気下で加えた。その反応混合物を５０℃で７時間撹拌した。その反応物を２ＭのＨＣｌ溶液によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その化合物ＤＢ－１５－６をさらに精製することなく次のステップで使用した。（１２３ｍｇ、１００％）
１Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．２２（ｓ，１Ｈ）、８．９８（ｓ，１Ｈ）、７．０２（ｓ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、４．０４－３．９８（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）

【０７５１】

化合物ＤＢ－１５－７の調製

ＤＢ－１５－７を実施例４７と同様の方法で合成した。

収率７５％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ８．６４（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），５．９７（ｓ，１Ｈ），５．２９（ｓ，１Ｈ），４．１６－４．１１（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ）

【０７５２】

化合物ＤＢ－１５－８の調製

ＤＢ－１５－８Ｉｎｔ５－８は、実施例６０の調製方法と同様の方法で合成した。

収率７７％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ７．４５－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），５．６１－５．５６（ｍ

，１Ｈ），５．４２－５．１９（ｍ，６Ｈ），５．０７－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｓ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，９Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０７５３】

化合物ＤＢ－１５の調製

ＤＢ－１５を実施例４７と同様の方法で合成した。

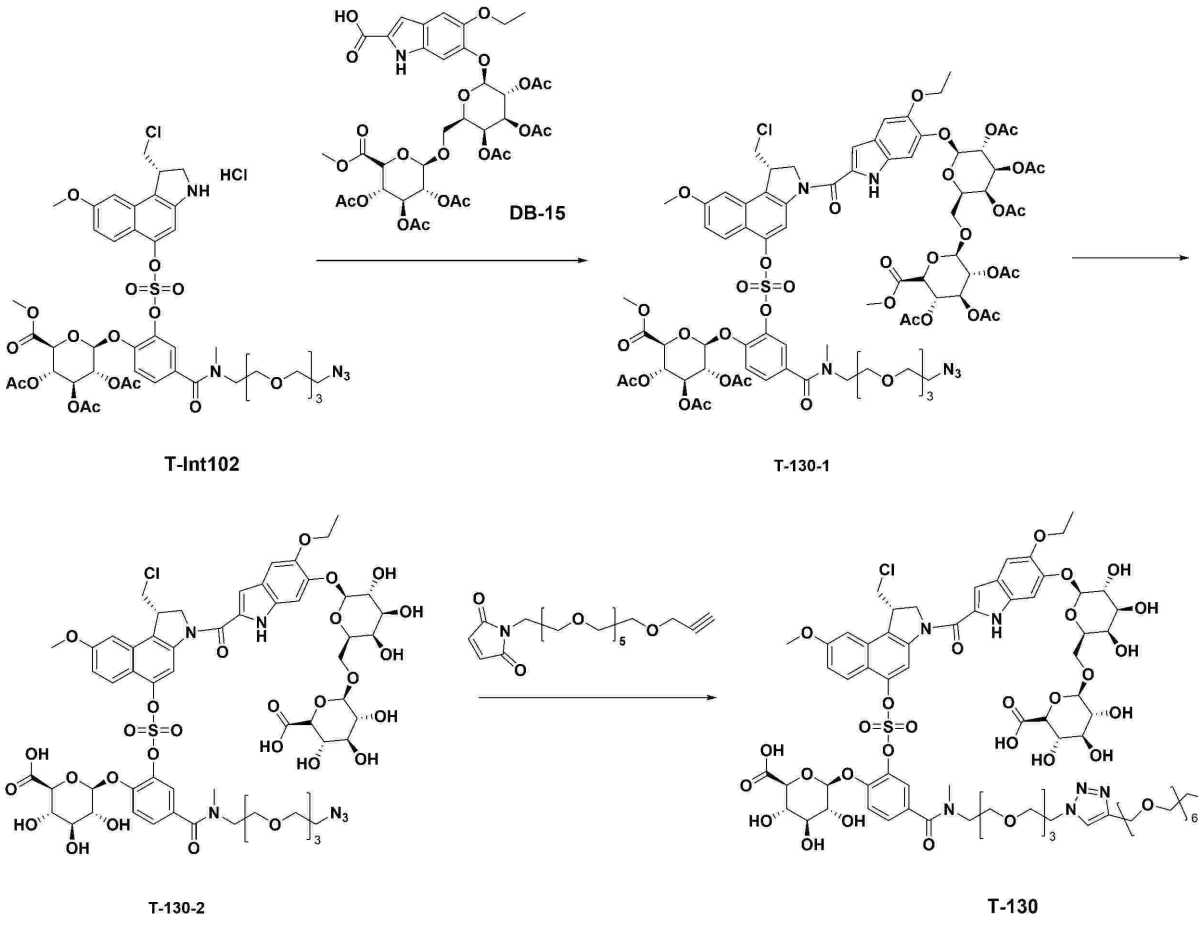
収率１００％

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８２６（Ｍ$^{+}$＋１）

【０７５４】

実施例：８４　化合物Ｔ－１３０の調製

【化２２１】



Ｔ－１３０は、実施例７９と同様の方法で合成した。

化合物Ｔ－１３０－１

収率２８％

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１８１８（Ｍ$^{+}$）

化合物Ｔ－１３０－２

収率８４％

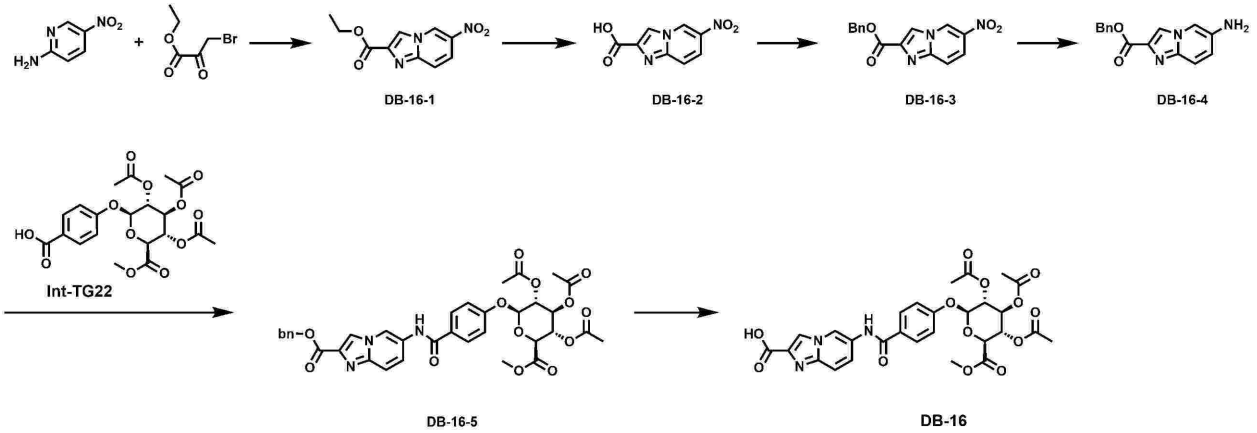
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１４１１（Ｍ$^{+}$）。

化合物Ｔ－１３０

収率８１％

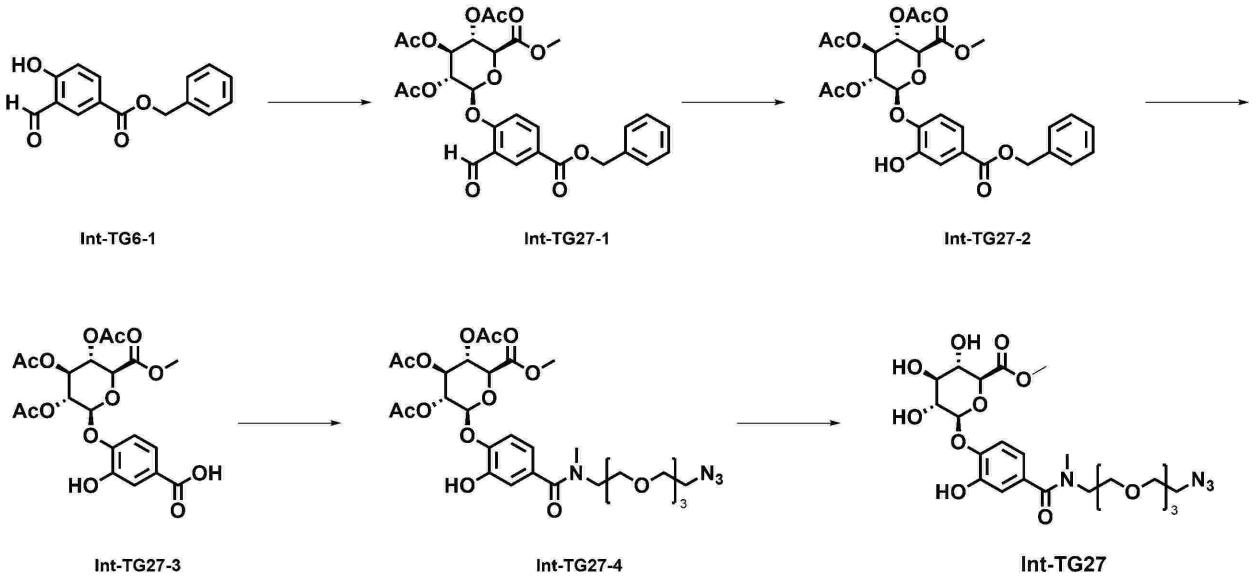
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９０６（Ｍ$^{+}$／２）

【０７５５】
実施例：８５　化合物ＤＢ－１６の調製
【化２２２】



【０７５６】
化合物ＤＢ－１６－１の調製
２－アミノ－５－ニトロピリジン（５．０ｇ、３５．９ｍｍｏｌ）のエタノール（７２ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下でエチルブロモピルビン酸（６．３１ｍＬ、５０．３ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を、１７時間還流させた。反応終了後、その混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を濾過して、ジエチルエーテルで洗浄した。化合物ＤＢ－１６－１をさらに精製することなく次のステップで使用した（６．２８ｇ、７４％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．３０－９．２９（ｍ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝１０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４７（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
ＥＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３６（M^+＋１）。
【０７５７】
化合物ＤＢ－１６－２の調製
ＤＢ－１６－２は、実施例８３の調製方法と同様の方法で合成した。
収率７１％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．７６－９．７５（ｍ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．１２（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ）
【０７５８】
化合物ＤＢ－１６－３の調製
ＤＢ－１６－３を実施例６４と同様の方法で合成した。
収率５６％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．２８－９．２７（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３７（ｍ，３Ｈ），５．４６（ｓ，２Ｈ）
【０７５９】
化合物ＤＢ－１６－４の調製
ＤＢ－１６－３（１００ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（０．６７ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下で塩化スズ二水和物（３４１ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を、４５℃で４時間撹拌した。その反応物を２ＮのＮａＯＨ溶液の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4

で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ＤＢ－１６－４（８２．３ｇ、９２％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６８（Ｍ＋＋１）
【０７６０】
　化合物ＤＢ－１６－５の調製
ＤＢ－１６－５を実施例７９と同様の方法で合成した。
収率３３％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７０４（Ｍ＋＋１）
【０７６１】
　化合物ＤＢ－１６の調製
ＤＢ－１６を実施例４７と同様の方法で合成した。
収率５７％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６１４（Ｍ＋＋１）
【０７６２】
　実施例：８６　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２７の調製
【化２２３】



【０７６３】
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２７－１～Ｉｎｔ－ＴＧ２７－４の調製
　実施例１１と同様の方法でＩｎｔ－ＴＧ２７－１～Ｉｎｔ－ＴＧ２７－４を合成した。
化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２７－１
収率７０％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．３３（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．３６（ｍ，６Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０５（ｍ，９Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５９５（Ｍ＋＋Ｎａ）。
【０７６４】
　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２７－２
収率８６％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７

．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），５．４１－５．２５（ｍ，５Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０６（ｍ，９Ｈ）。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５８３（M^+＋Ｎａ）。

【０７６５】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２７－３

収率１００％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．２９（ｍ，３Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０７（ｍ，９Ｈ）。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４９３（M^+＋Ｎａ）。

【０７６６】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２７－４

収率８０％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．０６－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．３２－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．２７（ｍ，３Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．４６（ｍ，１７Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，９Ｈ）。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６８５（M^+＋１）

【０７６７】

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２７の調製

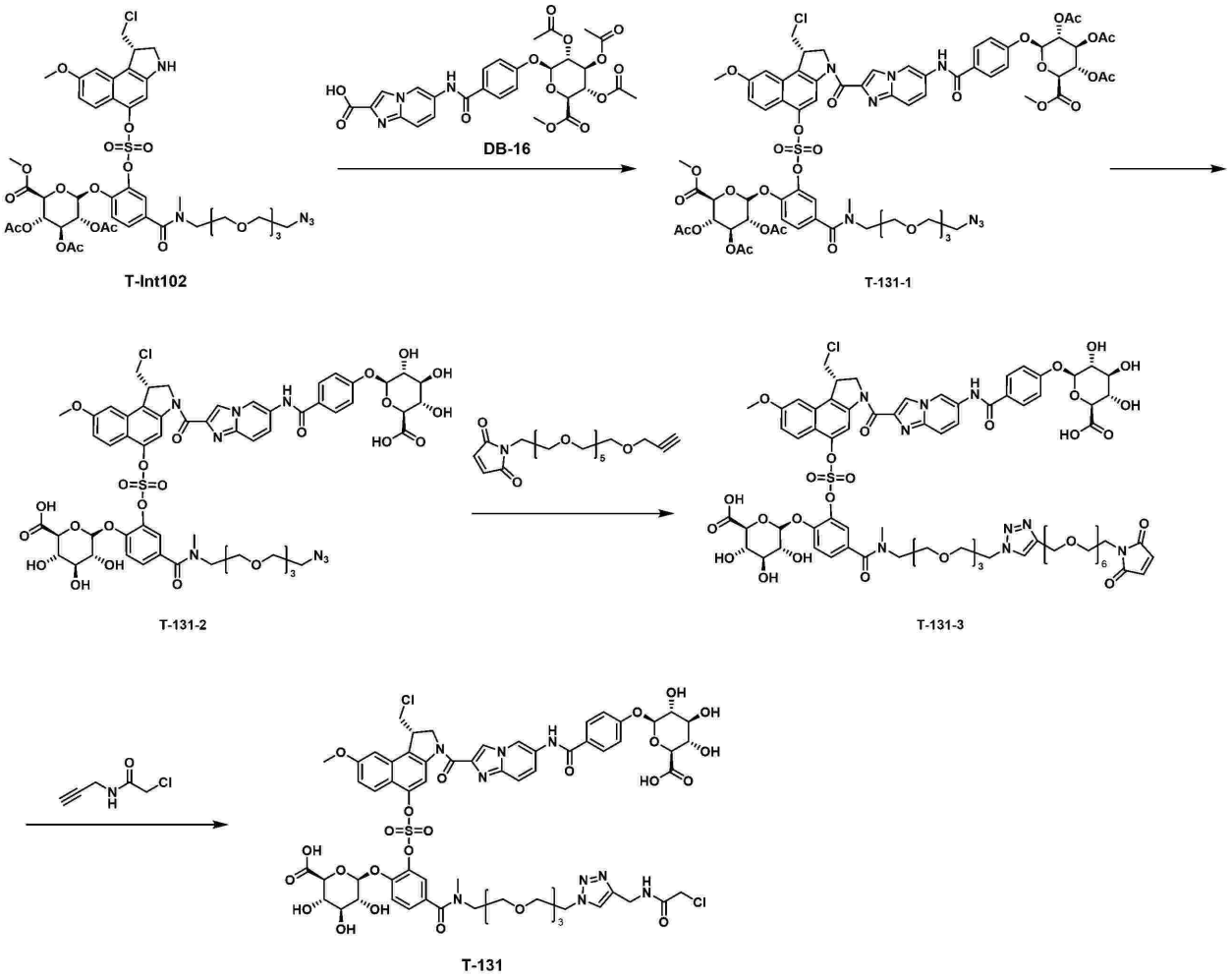
Ｉｎｔ－ＴＧ２７－４（７０．２ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）のメタノール／ＭＣ（２．５ｍＬ／０．５ｍＬ）中の溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下、０℃で、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４２．７ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）を加えた。同じ温度で１．５時間撹拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、化合物Ｉｎｔ８を得た（３６．７ｍｇ、６４％）。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５５９（M^+＋１）

【０７６８】

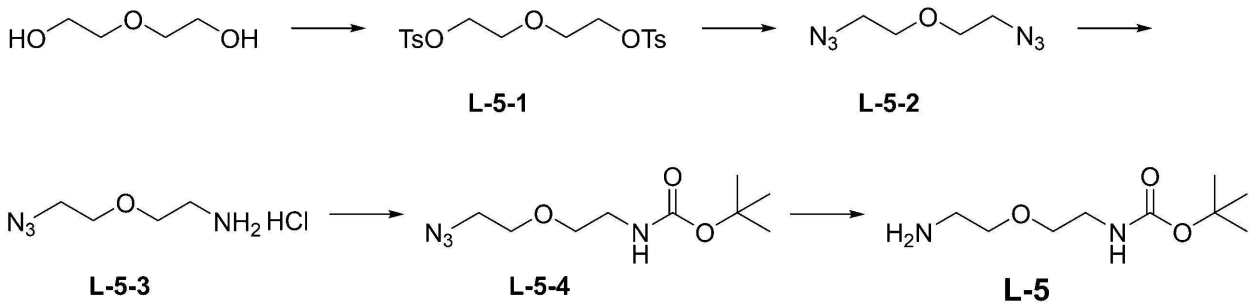
実施例：８７　化合物Ｔ－１３１の調製

【化２２４】



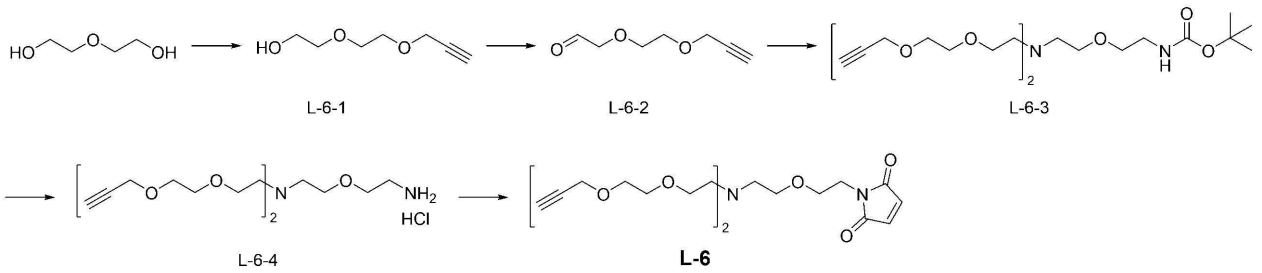
Ｔ－１３１は、実施例８４と同様の方法で合成した。
化合物Ｔ－１３１－１
収率８４％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８０３（Ｍ＋／２）
化合物Ｔ－１３１－２
収率９０％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３２５（Ｍ＋）
化合物Ｔ－１３１－３
収率８６％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８６３（Ｍ＋／２）
【０７６９】
化合物Ｔ－１３１の調製
化合物Ｔ－１３１－３（５．３ｍｇ、０．００４００ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（２．０ｍＬ）に溶解した溶液に、ＤＭＳＯ中の２－クロロ－Ｎ－プロプ－２－イニルアセトアミド１０ｍＭ（０．８０ｍＬ、０．０００８００ｍｍｏｌ）及びＣｕＢｒ（１．７２ｍＬ、０．０１２ｍｍｏｌ）を、$Ｎ_2$雰囲気下、室温で加えた。同じ温度で２．５時間攪拌した後、その反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物Ｔ－１３１を得た（５．３２ｍｇ、９１％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１４５７．２２（Ｍ＋）

【０７７０】
実施例：８８　化合物Ｌ－５の調製
【化２２５】



【０７７１】
化合物Ｌ－５－１の調製
ジエチレングリコール（１０ｇ、９４．２ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１９０ｍＬ）中の溶液を、ＫＯＨ（４２．３ｍｇ、７５．４ｍｍｏｌ）、ｐ－ＴｓＣｌ（３９．５ｇ、０．２０７ｍｏｌ）で、N_2雰囲気下、０℃で処理した。この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。その反応混合物を、H_2O（１００ｍＬ）／ＤＣＭ（４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、化合物Ｌ－５－１を得た（３９ｇ、１００％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），４．１０－４．０８（ｍ，４Ｈ），３．６２－３．６０（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ）。
【０７７２】
化合物Ｌ－５－２の調製
無水ＤＭＦ（１９０ｍＬ）中の化合物Ｌ－５－１（３９ｇ、９４．２ｍｍｏｌ）の溶液をNaN_3（１８．４ｇ、０．２８３ｍｏｌ）で処理し、６０℃で一晩撹拌した。その反応混合物を、H_2O（２５０ｍＬ）／ＥｔＯＡｃ（８００ｍＬ）で抽出した。その合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、化合物Ｌ－５－２を得た（１３．７ｇ、９３％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．７２－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．４０（ｍ，４Ｈ）。
【０７７３】
化合物Ｌ－５－３の調製
化合物Ｌ－５－２（１４．７ｇ、９４．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／Et_2O／H_2O（５：１：５）（１５０ｍＬ）中の溶液に、トリフェニルホスフィン（２５．４ｇ、９６．８ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で３０分間滴下した。その反応混合物を室温で一晩撹拌した。その反応混合物を、減圧下で濃縮した。その残渣を、H_2O／ＤＣＭで抽出した。その合わせた有機層を減圧下で濃縮し、その残渣をH_2O／エーテルで抽出した。その合わせた水層を減圧下で濃縮して化合物Ｌ－５－３（６．０３ｇ、５３％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３１（M^+＋１）。
【０７７４】
化合物Ｌ－５－４の調製
化合物Ｌ－５－３（６．０３ｇ、４６．３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／H_2O（４：１）（２３０ｍＬ）中の溶液を、Boc_2O（１２．１ｇ，５５．６ｍｍｏｌ）、$NaHCO_3$（７．８０ｇ、９２．８ｍｍｏｌ）で処理して、室温で３時間撹拌した。その反応混合物をH_2O／ＥｔＯＡｃで抽出した。その合わせた有機層を、無水Na_2SO_4

で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－５－４を得た（６．７ｍｇ、６３％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．６５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２５３（Ｍ$^{+}$＋Ｎａ）。
化合物Ｌ－５の調製
化合物Ｌ－５－４（６．７ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、トリフェニルホスフィン（７．６０ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の溶液をゆっくりと滴下した。その反応混合物を室温で１時間撹拌した。Ｈ$_{2}$Ｏ（１２０ｍＬ）を、その反応混合物に室温で加えて、一晩撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をＨ$_{2}$Ｏ／エーテルで抽出した。その合わせた水層を減圧下で濃縮し、化合物Ｌ－５を得た（５．１ｇ、８６％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．９５（ｓ，１Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，４Ｈ），３．３４－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２０５（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０７７５】
実施例：８９　化合物Ｌ－６の調製
【化２２６】



化合物Ｌ－６－１の調製
ジメチレングリコール（１０．７ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の溶液を、ｔ－ＢｕＯＫ（５．７１ｍＬ、５０．８ｍｍｏｌ）、臭化プロパルギル（８０％ｗ／ｗ）（７．４９ｍＬ、５０．３ｍｍｏｌ）でＮ$_{2}$雰囲気下で０℃で処理した。この反応混合物を室温まで加温させ、一晩攪拌した。ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通してその反応混合物を濾過し、このＣＥＬＩＴＥ（登録商標）プラグを、ＤＣＭ（３００ｍＬ）で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－６－１（５．３８ｇ、７４％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．７０（ｍ，６Ｈ），３．６２－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）。
【０７７６】
化合物Ｌ－６－２の調製
三口丸底フラスコ内の空気を、Ｎ$_{2}$で３～４回置換した。無水ＤＣＭ（３ｍＬ）中の塩化オキサリル（５９５μｌ、６．９４ｍｍｏｌ）の溶液を、三口丸底フラスコに加えた。無水ＤＣＭ（３ｍＬ）中のＤＭＳＯ（９８５μＬ、１３．９ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃で反応混合物にゆっくりと滴下した。３０分後、化合物Ｌ－６－１（５００ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１２ｍＬ）中の溶液を、－７８℃で反応混合物にゆっくりと滴下した。１．５時間後、トリメチルアミン（２．９ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）を－７

８℃で滴下した。その反応混合物を－７８℃で１５分間撹拌し、その後ゆっくりと０℃まで温め、４５分間撹拌した。反応の完了後、その反応混合物を、H_2O（３０ｍＬ）で抽出し、飽和NH_4Cl溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－６－２（１９１ｍｇ、３９％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．７４（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７９－３．７４（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【０７７７】

化合物Ｌ－６－３の調製

化合物ｂＬＤ－Ｉｎｔ１－２（７０ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）、化合物Ｌ－５（５０ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１．３ｍＬ）中の溶液をN_2雰囲気下で０℃で１０分間撹拌した。この反応混合物に、N_2雰囲気下、０℃で$NaBH(OAc)_3$（１０４ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で２時間攪拌した。化合物Ｌ－６－２が消失した後、その反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）／ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－６－３（４６ｍｇ、４１％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ５．２５（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｓ，４Ｈ），３．６７－３．４９（ｍ，１６Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），２．８１－２．７８（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７（M^+＋１）。

【０７７８】

化合物Ｌ－６－４の調製

化合物Ｌ－６－３（４５ｍｇ、０．９８６ｍｍｏｌ）を０℃で乾燥ＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解した。この反応混合物に４ＭのＨＣｌジオキサン溶液（０．４２２ｍＬ、１．６９ｍｍｏｌ）を加え、０℃で３０分間撹拌した。その反応混合物を室温に加温させ、４時間撹拌した。反応が完了した後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、化合物Ｌ－６－４（４１ｍｇ、１００％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＤＭＳＯ）δ４．１８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），４．０８－４．００（ｍ，６Ｈ），３．６７－３．６４（ｍ，１６Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）；

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３５７（M^+＋１）。

【０７７９】

化合物Ｌ－６の調製

化合物Ｌ－６－４（３８．７ｍｇ、０．０９８６ｍｍｏｌ）を飽和$NaHCO_3$溶液（３２９μＬ）に０℃溶解し、０℃で３０分間撹拌した。その反応混合物に、Ｎ－メトキシカルボニルマレイミド（１６．８ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を加え、次いで０℃で３時間撹拌した。ＵＰＬＣ－ＭＳによって示される反応の完了後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）／H_2O（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、シリカカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｌ－６（１９．４ｍｇ、４５％）を黄色油状物として得た。

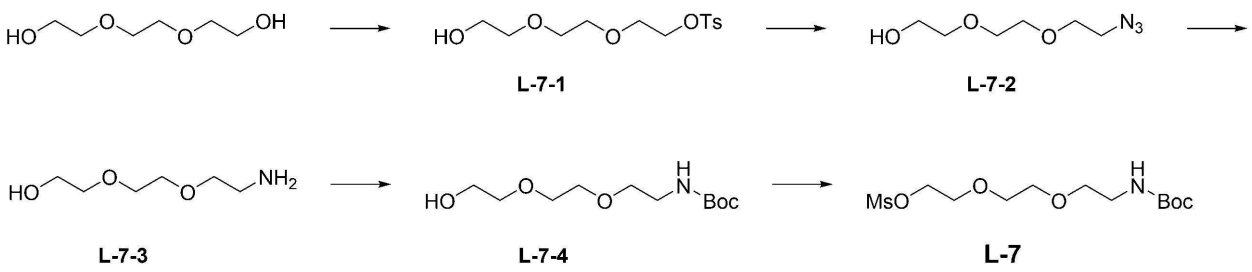
^1H ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．７１（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．６８－３．５３（ｍ，１８Ｈ），２．７７－２．７４（ｍ，６Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ）；

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３７（M^+＋１）。

【０７８０】

実施例：９０　化合物Ｌ－７の調製

【化２２７】



【０７８１】

化合物Ｌ－７－１の調製

無水ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中のトリエチレングリコール（５．０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下でＫＩ（５５３ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）、Ag_2O（９．２６ｇ、３９．９ｍｍｏｌ）、ｐ－ＴｓＣｌ（６．３５ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）で処理し、室温で一晩撹拌した。ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通してその反応混合物を濾過し、このＣＥＬＩＴＥ（登録商標）プラグを、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物Ｌ－７－１（７．４９ｇ、７４％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，６Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）。

【０７８２】

化合物Ｌ－７－２の調製

化合物Ｌ－７－１（７．４９ｇ、２４．６ｍｍｏｌ）の水／アセトン（１：１）（４３ｍＬ）中の溶液を、NaN_3（２．４０ｇ、３６．９ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（３６９ｍｇ、２４．６ｍｍｏｌ）で、室温で、N_2雰囲気下で処理して、６０℃で２３時間撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を、無水$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、化合物Ｌ－１－２（４．３１ｇ、１００％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ３．７４－３．６０（ｍ，１０Ｈ），３．４０（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。

【０７８３】

化合物Ｌ－７－３の調製

Ｌ－７－２（４．３１ｇ、２４．６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１２３ｍＬ）中の溶液を、H_2雰囲気下、５％Ｐｄ／Ｃ（５５％湿潤）（５．１１ｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）で処理し、室温で３時間撹拌した。この混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過してＰｄ／Ｃを除去し、減圧下で濃縮して、化合物Ｌ－７－３（３．６７ｍｇ、１００％）を黄色固体として生成した。

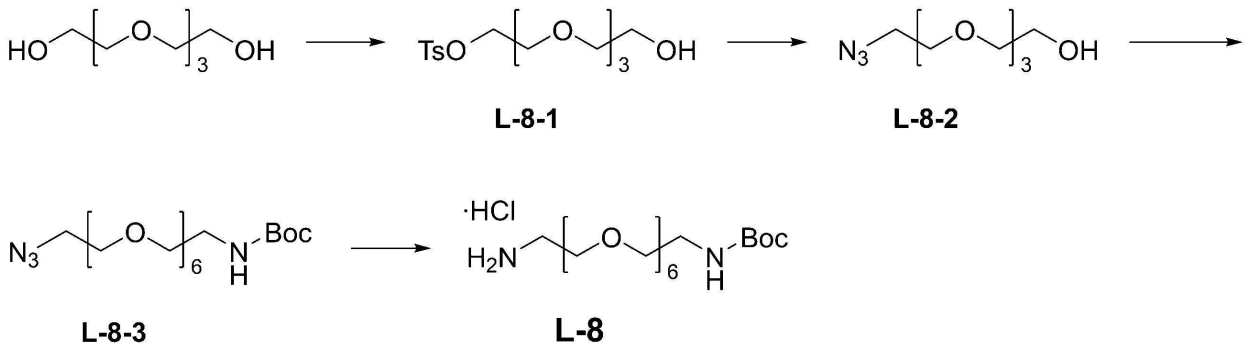
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ３．７４－３．６２（ｍ，１０Ｈ），２．８８（ｍ，２Ｈ）

【０７８４】

化合物Ｌ－７－４の調製

化合物Ｌ－７－３（３．６７ｇ、２４．６ｍｍｏｌ）のエタノール（６１ｍＬ）中の溶液に、ジ－ｔ－ブチルジカーボネート（５．３７ｇ、２４．６ｍｍｏｌ）のエタノール（６１ｍＬ）中の溶液を０℃で加えた。その反応混合物を室温で一晩撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、化合物Ｌ－７－４（４．５１ｇ、７４％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ５．３０（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．５６（ｍ，１０Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２７２（Ｍ$^+$＋Ｎａ）。
【０７８５】
化合物Ｌ－７の調製
化合物Ｌ－７－４（３．５ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１７１ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２．５ｍＬ、１８．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３５ｍＬ）中の溶液に、塩化メタンスルホニル（１．３ｍＬ、１６．８５ｍｍｏｌ）、室温で添加した。その反応混合物を室温で一晩撹拌した。その反応混合物をエバポレートした。その粗混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ溶液で希釈し、ＥＡで抽出した。その有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、化合物Ｌ－７（４．４５ｇ、９９％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．９４（ｓ，１Ｈ），４．４６－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．６３（ｍ，４Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３５０（Ｍ$^+$＋Ｎａ）。
【０７８６】
実施例：９１　化合物Ｌ－８の調製
【化２２８】



【０７８７】
化合物Ｌ－８－１の調製
テトラエチレングリコール（１５．２８ｇ、７８．６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１６ｍＬ）溶液中に、２Ｍ　ＮａＯＨ溶液（３．９ｍＬ、７．８７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで０℃で１時間撹拌した。反応混合物に塩化ｐ－トルエンスルホニル（１．５０ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を０℃で滴下し、次いで０℃で３時間撹拌した。その反応混合物をエバポレートした。粗混合物をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ＝２：１）で精製し、化合物Ｌ－８－１（２．１１ｇ、７７％）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，１４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３４９（Ｍ$^+$＋１）。
【０７８８】
化合物Ｌ－８－２の調製
化合物Ｌ－８－１（２．１１ｇ、６．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１４ｍＬ）中の溶液に

、アジ化ナトリウム（１．８９ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）を室温にて、N_2雰囲気下で加えた。その反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。その反応混合物を濾過し、ＥｔＯＡｃ／H_2Oで洗浄した。その濾液をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、化合物Ｌ－８－２（１．３５ｇ、定量）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ３．７５－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６６（ｍ，１０Ｈ），３．６３－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｂｒｓ，１Ｈ）；

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２２０（M^+＋１）。

【０７８９】

化合物Ｌ－８－３の調製

水素化ナトリウム（６０％、１８．２ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．２ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下、０℃で化合物Ｌ－８－２（１００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１．０ｍｌ）中の溶液を加え、次いで０℃で３０分間撹拌した。化合物Ｌ－７（１４９ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１．０ｍＬ）の溶液を、室温で反応混合物に加えた。この反応混合物を室温で２時間攪拌した。その反応混合物をH_2Oで希釈し、ＤＣＭで抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）で精製し、化合物Ｌ－８－３を無色油状物として得た（１２４ｍｇ、６０％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ５．０４（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．５３（ｍ，２４Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．３０（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４５１（M^+＋１）。

【０７９０】

化合物Ｌ－８の調製

化合物Ｌ－８－３（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／エーテル／H_2O（２：１：１）（１．２ｍＬ）中の溶液に、Ｔｐｐ（１２８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加え、次いで室温で一晩撹拌した。１ＮのＨＣｌ溶液を加えて反応混合物をクエンチした（ｐＨ約３）。その混合物をH_2Oで希釈し、ＤＣＭで抽出した。その水層を減圧下濃縮し、化合物Ｌ－８を無色油状物として得た（１８６ｍｇ、９１％）。

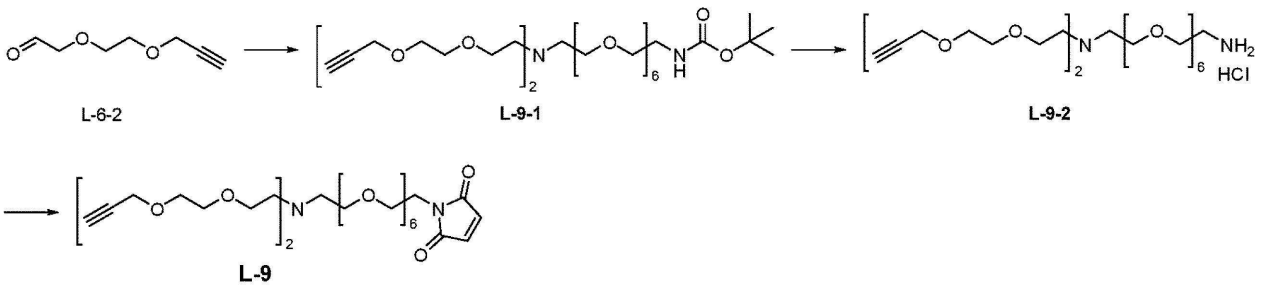
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）δ８．３１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９４（ｂｒｓ，２Ｈ），３．９７－３．５７（ｍ，２４Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４２５（M^+＋１）。

【０７９１】

実施例：９２　化合物Ｌ－９の調製

【化２２９】



化合物Ｌ－９は、実施例８９と同様の方法により合成した。

【０７９２】

化合物Ｌ－９－１

収率３８％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ５．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，３６Ｈ），３．３１（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，６Ｈ），２．４４（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６７７（Ｍ$^+$＋１）。

【０７９３】

化合物Ｌ－９－２

収率１００％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），４．０７－３．９５（ｍ，６Ｈ），３．７３－３．６３（ｍ，３４Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．４８（ｓ，２Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５７７（Ｍ$^+$＋１）。

【０７９４】

化合物Ｌ－９

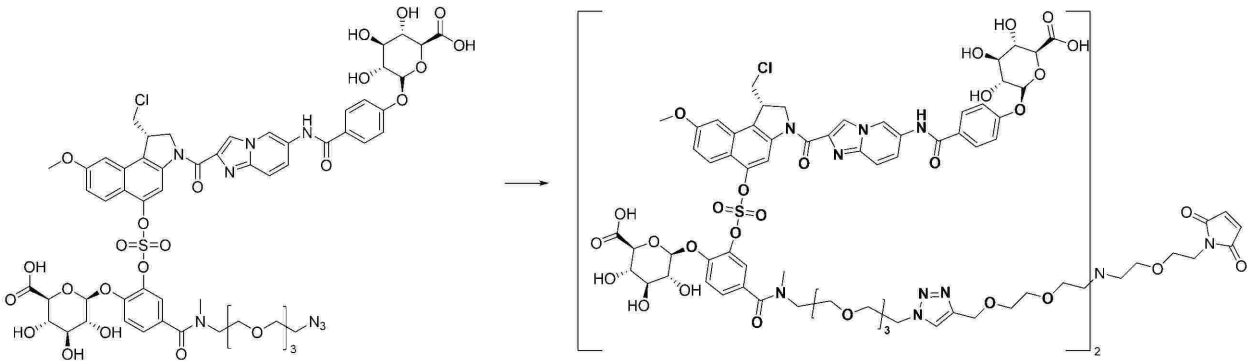
収率５７％

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．６９（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），３．６５－３．５８（ｍ，３８Ｈ），２．７７－２．７６（ｍ，６Ｈ），２．４３（ｓ，２Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６５７（Ｍ$^+$＋１）。

【０７９５】

実施例９３：　化合物Ｔ－１３２の調製

【化２３０】



【０７９６】

化合物Ｔ－１３１－２（５ｍｇ、０．０３０７７ｍｍｏｌ）、化合物Ｌ－６（１．２３ｍｇ、０．００２８３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（４．０ｍＬ）中の溶液を、Ｎ$_2$窒素雰囲気下で、室温でＣｕＢｒ（０．８１ｍｇ、０．００５６６ｍｍｏｌ）で処理して、３０分間撹拌した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物ＩＴＣ０３－４２３（２．２ｍｇ、３４％）を白色固体として得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１５４４（Ｍ$^+$／２），１０２９（Ｍ$^+$／３）。

【表７】

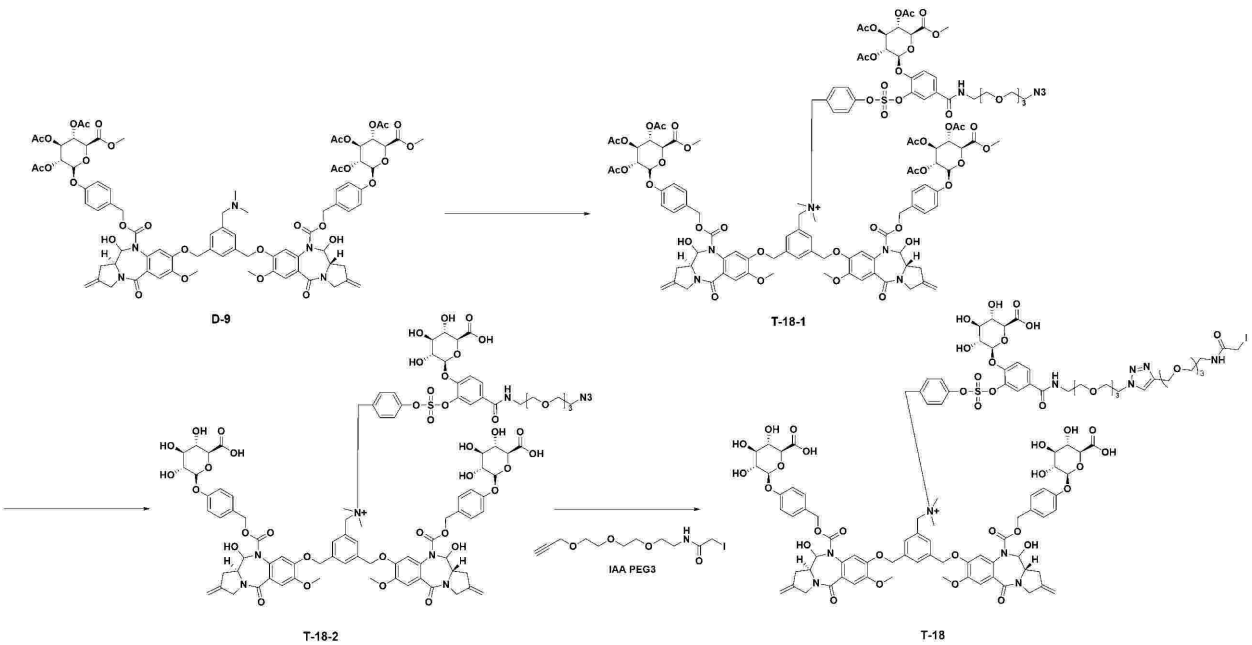
表６：実施例９３に記載のものと同様の合成経路によって合成した化合物。

化合物	構造	分析データ
T-133		収率 59% ESI-MS m/z:1467(M+/2),979(M+/3)
T-134		収率 94% ESI-MS m/z:1465(M+/2)、 977(M+/3)
T-135		収率 41% ESI-MS m/z:1654(M+/2),1103(M+/3)。

【０７９７】

実施例：９４　化合物Ｔ－１８の調製

【化２３１】

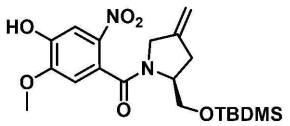


【０７９８】

化合物Ｔ－１８－１の調製

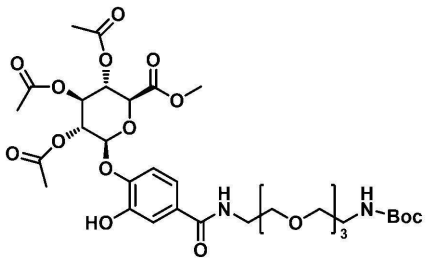
化合物Ｄ－９（４８．７ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及び化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１２（２９．５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．１ｍＬ）中の溶液を、室温、N_2雰囲気下でＤＩＰＥＡ（１０．１μｌ、０．０５８ｍｍｏｌ）で処理して３．５時間撹拌した。その混合物を分離し、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－１８－１（６２ｍｇ

、８５％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２５６．７８（Ｍ$^{+}$／２），２５１２．１６（Ｍ$^{+}$）。
【０７９９】
化合物Ｔ－１８－２の調製
化合物Ｔ－１８－１（６２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／H_2O（１／１、４．０ｍＬ）溶液に－５℃、N_2雰囲気下でＬｉＯＨ　H_2O（７．３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）で処理し、２．５時間撹拌した。その反応混合物を２ＮのＨＣｌを使用してｐＨ４に調整した。その混合物を分離し、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－１８－２（３５．８ｍｇ、７２％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０１８．１６（Ｍ$^{+}$／２），２０３６．３８（Ｍ$^{+}$）。
【０８００】
化合物Ｔ－１８の調製
化合物　Ｔ－１８－２（８．５ｍｇ、０．００４１ｍｍｏｌ）、ＩＡＡ　ＰＥＧ３（２．０ｍｇ、０．００５６６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．１ｍＬ）中の溶液を、窒素雰囲気下、室温でＣｕＢｒ（１．８ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１８（５．９ｍｇ、５９％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２３１．８７（Ｍ$^{+}$／２），２４６４．１４（Ｍ$^{+}$＋１）。
【０８０１】
実施例：９５　化合物Ｍｏｎｏ－６の調製
【化２３２】



Mono-6

化合物Ｍｏｎｏ－６を、実施例１９に記載と同様の方法で反応を行うことにより得た。
収率９９％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４２３．１９（Ｍ$^{+}$＋１）
【０８０２】
実施例：９６　化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２９の調製
【化２３３】

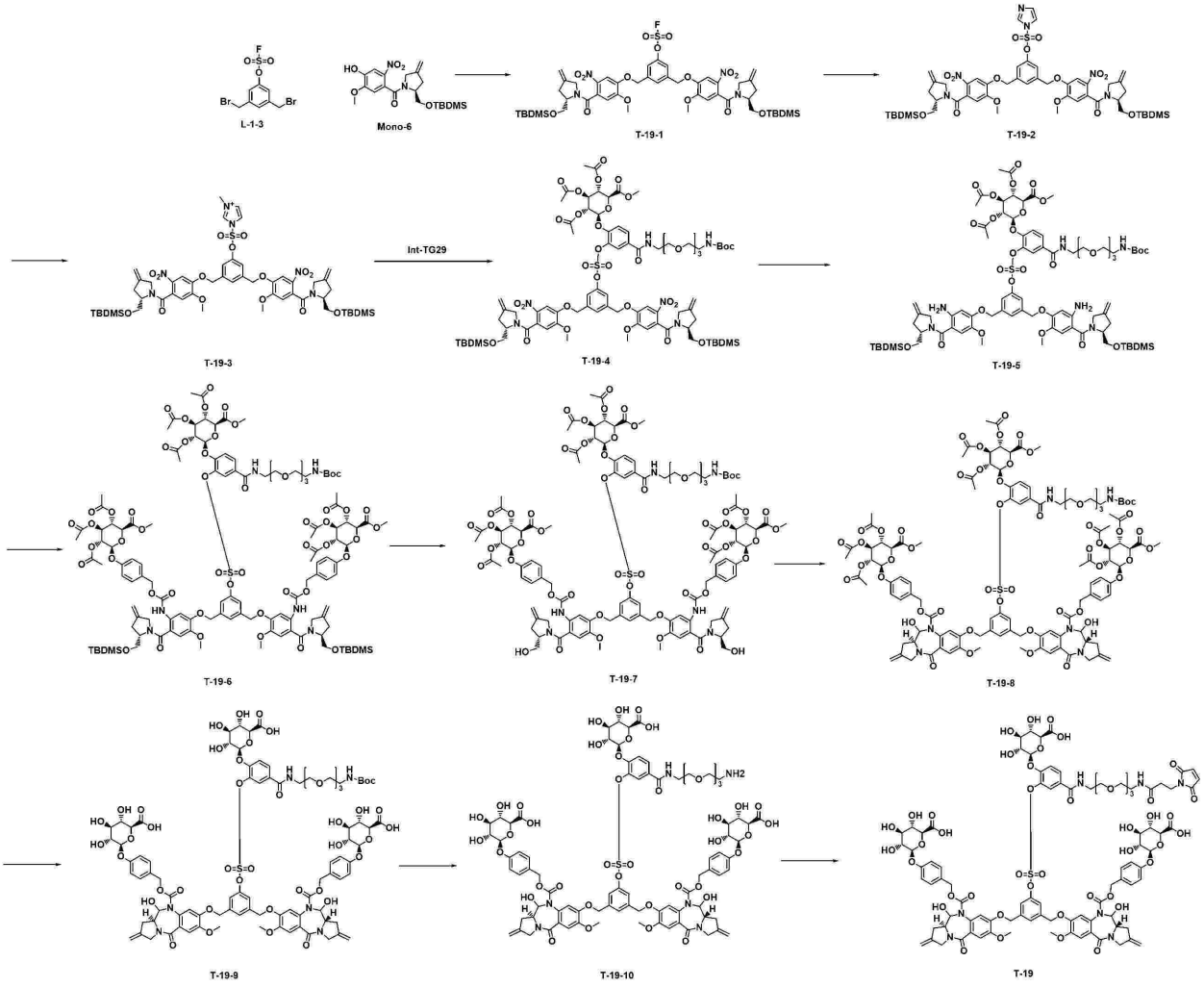


Int-TG29

化合物Ｉｎｔ－ＴＧ２９を、実施例１２に記載と同様の方法で反応を行うことにより得た。

収率８５．３％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７４５．２４（Ｍ＋＋１）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，３６Ｈ），３．３１（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，６Ｈ），２．４４（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６７７（Ｍ＋＋１）。

【０８０３】
実施例：９７　化合物Ｔ－１９の調製
【化２３４】



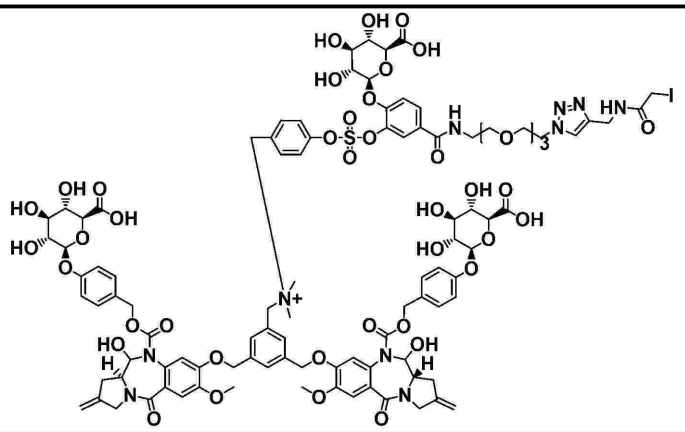
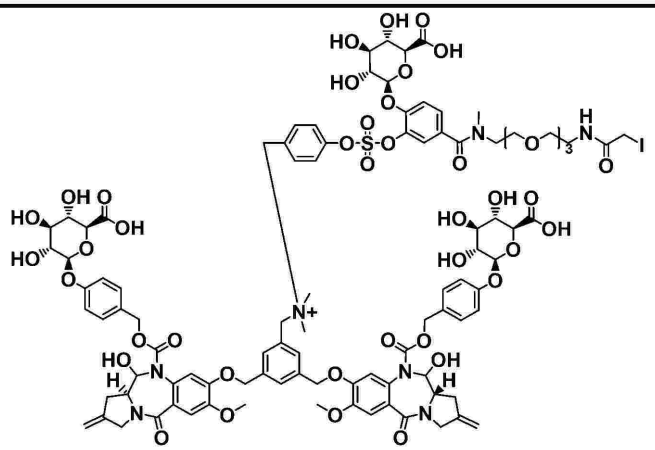
【０８０４】
化合物Ｔ－１９－１の調製
化合物Ｌ－１－３（３９ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、化合物Ｍｏｎｏ－６（１００ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の溶液を、室温、Ｎ$_{2}$雰囲気下でＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３３ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）で処理して２．５時間撹拌した。その反応混合物を、ＥＡ（１００ｍＬ×２）及びＨ$_{2}$Ｏ（１００ｍＬ）で抽出した。その有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｔ－１９－１を得た（９９．６ｍｇ、８９％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０４５．１３（Ｍ＋），１０６８．２５（Ｍ＋＋２３）

【０８０５】
化合物Ｔ－１９－２の調製
化合物Ｔ－１９－１（７５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、イミダゾール（２３６．３４ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）の乾燥ＡＣＮ（３．０ｍＬ）中の溶液を、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（２８ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）で処理し、５．５時間撹拌した。その反応混合物を、ＥＡ（１００ｍＬ×２）、$Ｈ_2Ｏ$（１００ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｔ－１９－２を得た（６０．３ｍｇ、７７％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０９３．２３（$Ｍ^+$），１１１６．２５（$Ｍ^+$＋２３）
【０８０６】
化合物Ｔ－１９－３の調製
化合物Ｔ－１９－２（５５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のメチルトリフラート（７．４ｕｌ、０．０６５ｍｍｏｌ）のエーテル（３．０ｍＬ）溶液に、$Ｎ_2$雰囲気下、０℃で２０分間撹拌した。その固体を濾過し、エーテルで洗浄し、次いで減圧下で濃縮して化合物Ｔ－１９－３（４３．５ｍｇ、９８％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１１０８．１３（$Ｍ^+$）。
【０８０７】
化合物Ｔ－１９－４の調製
化合物Ｔ－１９－３（４３．５ｍｇ、０．０４９ｍｏｌ）、Ｉｎｔ－ＴＧ２９（４４．２ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_2$雰囲気下で２，６－ルチジンで処理し（１１．５μｌ、０．０９９ｍｍｏｌ）、３時間撹拌した。その反応混合物をＥＡ（１００ｍＬ×２）、$Ｈ_2Ｏ$（５０ｍＬ）で抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｔ－１９－４を得た（５８．５ｍｇ、６６％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１７７０．１５（$Ｍ^+$＋１），１７９２．２（$Ｍ^+$＋２３）
【０８０８】
化合物Ｔ－１９－５の調製
化合物Ｔ－１９－４（２４．３ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／$Ｈ_2Ｏ$（４／１、０．５ｍＬ）溶液を、Ｚｎ（２９ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）、$ＮＨ_4Ｃｌ$（４７．５ｍｇ、０．８８９ｍｍｏｌ）で室温、$Ｎ_2$雰囲気下で処理し、７時間撹拌した。その反応混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）に通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、化合物Ｔ－１９－５（２２ｍｇ、９４％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１７１０．３５（$Ｍ^+$），１７３２．２２（$Ｍ^+$＋２３）
【０８０９】
化合物Ｔ－１９－６の調製
化合物Ｔ－１９－５（２２ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－ＴＧ３（２５．１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ×１．３）の無水ＴＨＦ（０．２ｍＬ）中の溶液を、$Ｎ_2$雰囲気下、室温でＨＯＢｔ（１．７４ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ×２）で処理し、４０時間撹拌した。その反応混合物を、ＥＡ／$Ｈ_2Ｏ$で抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。反応混合物を分取ＴＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１９－６（２０．８ｍｇ、６７％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１３２２．２９（$Ｍ^+$／２）。
【０８１０】
化合物Ｔ－１９－７の調製
化合物Ｔ－１９－６（２０．８ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）のＡＣＮ／$Ｈ_2$（１／１、０．８ｍＬ）溶液に、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下でＴＦＡ（３０μｌ、０．３９４ｍｍｏｌ）を滴下し、１時間撹拌した。その反応混合物を、ＥＡ／$Ｈ_2Ｏ$で抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その反応混合物を分取ＴＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１９－７（１６ｍｇ、８４％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２０７．４６（$Ｍ^+$／２）１１５７．１６（（$Ｍ^+$－Ｂｏｃ）

／２）。
【０８１１】
化合物Ｔ－１９－８の調製
乾燥ＤＣＭ（０．２ｍＬ）中の化合物Ｔ－１９－７（１６ｍｇ、０．００６６ｍｍｏｌ）の溶液を、$Ｎ_2$雰囲気下、０℃でデス・マーチン・ペルヨージナン（７．０ｍｇ、０．０１６６ｍｍｏｌ）で処理し、室温で２時間撹拌した。その反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ×２）、$Ｈ_2Ｏ$（３ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物Ｔ－１９－８（１５．８ｍｇ、９９％）を得た（１５．８ｍｇ、９９％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２０６．２２（$Ｍ^+$／２），２４３３．７８（$Ｍ^+$＋２３），１１５６．３４（（$Ｍ^+$－Ｂｏｃ）／２）。
【０８１２】
化合物Ｔ－１９－９の調製
化合物Ｔ－１９－８（１５．８ｍｇ、０．００６５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$／ＴＨＦ（１／１／１、１．０ｍＬ）溶液を、－５℃、$Ｎ_2$雰囲気下でＬｉＯＨ　$Ｈ_2Ｏ$（４．１ｍｇ、０．０９８３ｍｍｏｌ）で処理して、２．５時間撹拌した。その反応混合物を２ＮのＨＣｌを使用してｐＨ４に調整した。その混合物を分離し、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－１９－９（４．６ｍｇ、３５％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９９５．０７（$Ｍ^+$／２），１９９０．２６（$Ｍ^+$＋１）。
【０８１３】
化合物Ｔ－１９－１０の調製
化合物Ｔ－１９－９（６．６ｍｇ、０．００３３ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（０．３ｍＬ）中の溶液を、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下、ＴＦＡ（８０μＬ）で処理し、１時間撹拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して化合物Ｔ－１９－１０（７．３ｍｇ、定量的）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９４５．５１（$Ｍ^+$／２），１８８９．６４（$Ｍ^+$）。
【０８１４】
化合物Ｔ－１９の調製
化合物Ｔ－１９－１０（７．３ｍｇ、０．００３９ｍｍｏｌ）、３－（マレイミド）プロピオン酸（１．３ｍｇ、０．００４６ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（０．２ｍＬ）中の溶液を、０℃、$Ｎ_2$雰囲気下でＤＩＰＥＡ（１．７μｌ、０．００９６ｍｍｏｌ）で処理し、室温で６．５時間撹拌した。その混合物を分離し、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－１９（１．８ｍｇ、６０％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０２１．１９（$Ｍ^+$／２）

【表８】

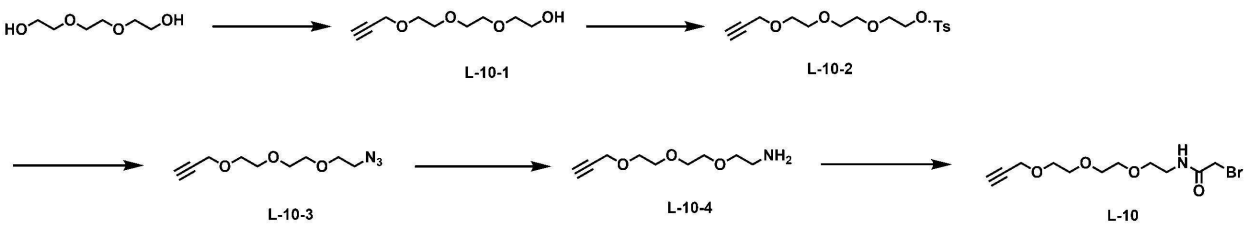
表７：化合物は、実施例９４に記載のものと同様の合成経路によって合成した。

化合物	構造	分析データ
T-20		収率 52% ESI-MS m/z:1143(M/2)
T-21		収率 67% ESI-MS m/z:1110(M2)

【０８１５】

実施例：９８　化合物Ｌ－１０の調製

【化２３５】



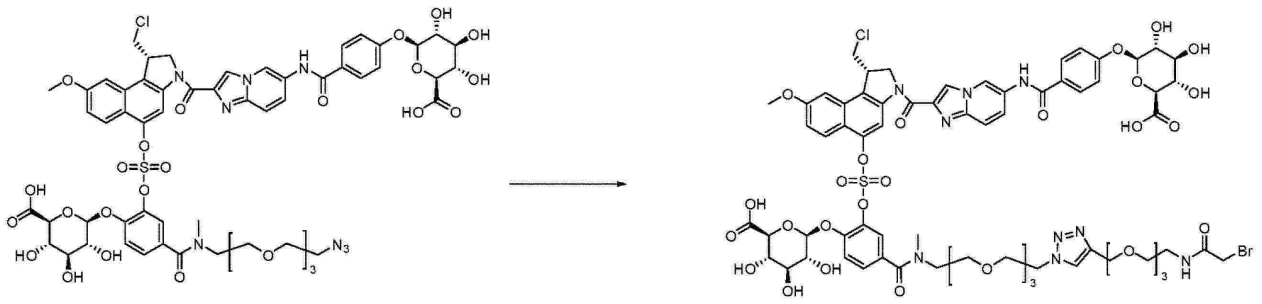
【０８１６】

化合物Ｌ－１０－１～Ｌ－１０－４の調製

化合物Ｌ－１０－１～Ｌ－１０－４は、実施例３に記載のものと同様の合成経路によって合成した。

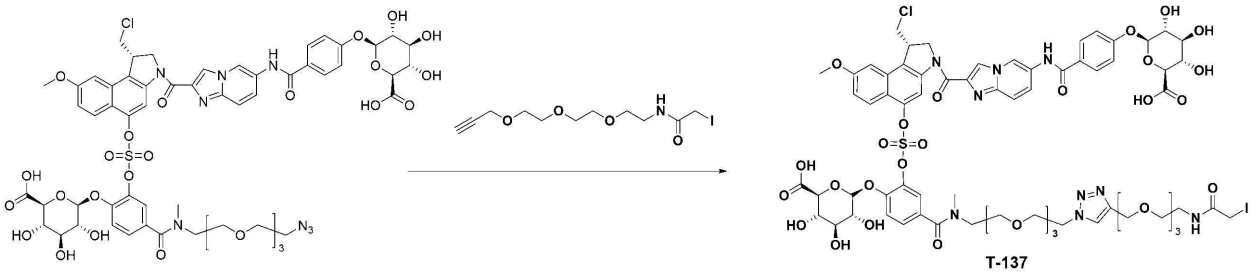
【０８１７】

化合物Ｌ－１０－１
収率７３％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．２１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１０Ｈ），３．６４－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）
【０８１８】
化合物Ｌ－１０－２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．７９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２０－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１０Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）
【０８１９】
化合物Ｌ－１０－３
収率７３％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．１９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，１０Ｈ），３．３８（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２３６（Ｍ$^+$＋Ｎａ）。
【０８２０】
化合物Ｌ－１０－４
収率８５％
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ４．１４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，１０Ｈ），２．９７－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｍ，１Ｈ）
【０８２１】
化合物Ｌ－１０の調製
化合物Ｌ－１０－４（１７２ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３．０ｍＬ）中の溶液を、室温、Ｎ$_2$雰囲気下、ＤＩＰＥＡ（２４０μｌ、１．８４ｍｍｏｌ）、Ｎ－スクシンイミジルブロモアセテート（２６０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）で処理して、１時間撹拌した。反応物を、ＥＡ（４０ｍＬ×２）、Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で抽出した。その有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥＡのみから５％ＭｅＯＨ／ＥＡ）で精製し、化合物Ｌ－１０（２２８ｍｇ、８０％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ６．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．６２（ｍ，８Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３０９（Ｍ$^+$＋１）。
【０８２２】
実施例：９９　化合物Ｔ－１３６の調製
【化２３６】

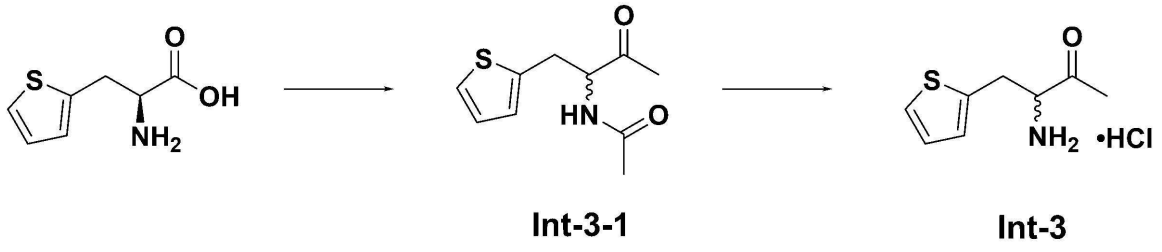


T-136

【０８２３】
実施例５７と同様の方法で合成した化合物（５．０ｍｇ、０．００３８ｍｍｏｌ）及びＬ－９（１．７４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１．０ｍＬ）溶液を、室温、$Ｎ_2$窒素雰囲気下で、ＣｕＢｒ（１．６２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）で処理し、４０分間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－１３６（５．７６ｍｇ、９４％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６３４（$Ｍ^+$＋１）。
【０８２４】
実施例：１００　化合物Ｔ－１３７の調製
【化２３７】



化合物Ｔ－１３７は、実施例９９（１１．７ｍｇ、９２．６％）に記載のものと同様の合成経路によって合成した。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１６８１（$Ｍ^+$＋１）。
【０８２５】
実施例：１０１　化合物Ｉｎｔ－３の調製
【化２３８】



【０８２６】
化合物Ｉｎｔ－３－１の調製
３－（２－チエニル）－Ｌ－アラニン（１５０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）のピリジン（０．８５ｍＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_2$雰囲気下、無水酢酸（０．５ｍＬ）で処理し、９０℃に加熱し、一晩撹拌した。反応が完了したら、その反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで$Ｈ_2Ｏ$（６ｍＬ）で希釈して、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）及び１ＮのＨＣｌ（４ｍｌ）で希釈した。その有機層を、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉｎｔ－３－１（１２０ｍｇ、６５％）を得た。
$^1Ｈ$　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ７．１５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝５．６－３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｂｒｏａｄ，１Ｈ），４．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝６．８－５．６Ｈｚ，１

Ｈ），３．４６－３．３２（ＤＤＤｄ，Ｊ＝３０－０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）。

【０８２７】

物Ｉｎｔ－３の調製

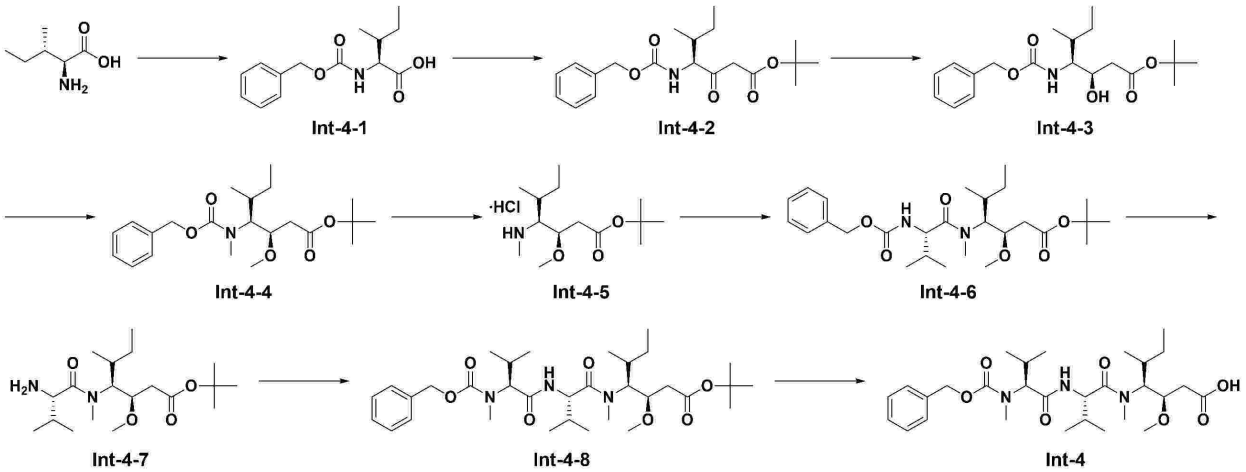
Ｉｎｔ－３－１（８０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（８ｍｌ）中の溶液を、室温、$Ｎ_2$雰囲気下、６ＭのＨＣｌ（８ｍｌ）で処理し、９０℃で３時間加熱した。反応終了時、その反応混合物を減圧下で濃縮した。化合物Ｉｎｔ－３（７０ｍｇ、８９％）を生成し、これをさらに精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ８．３９（ｂｒｏａｄ，２Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９９（ｍ，２Ｈ），４．３７（ｂｒｏａｄ，１Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）。

【０８２８】

実施例：１０２　化合物Ｉｎｔ－４の調製

【化２３９】



【０８２９】

化合物Ｉｎｔ－４－１の調製

$Ｈ_2Ｏ$（４０ｍｌ）中のＬ－イソロイシン（５．０ｇ、３８．１２ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（３．１ｇ、７６．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロギ酸ベンジル（６．５ｍＬ、４５．７４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。その反応混合物を室温で２時間撹拌し、１ＮのＨＣｌ溶液（ｐＨ約３）を加えて反応をクエンチさせた。次いで、$Ｈ_2Ｏ$（５０ｍｌ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍｌ×３）で抽出した。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し（ＥＡ：Ｈｅｘ＝１：５）、化合物Ｉｎｔ－４－１（８．１ｇ、８０％）を褐色の液体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３７－７．３４（ｍ，５Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．３８（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１５（ｍ，１Ｈ），０．９９－０．９２（ｍ，６Ｈ）。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６６（$Ｍ^+$＋１）。

【０８３０】

化合物Ｉｎｔ－４－２の調製

化合物Ｉｎｔ－４－１（１．０ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．４ｍＬ）中の溶液に、ＣＤＩ（６７２ｍｇ、４．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．１ｍＬ）中の溶液を０℃、$Ｎ_2$雰囲気下で添加した。化合物Ｉｎｔ－２－１とＣＤＩの混合物を室温で２時間撹拌し、次に－７８℃に冷却した。２．５Ｍｎ－ブチルリチウム溶液（Ｈｅｘ中、４．５ｍＬ

、１１．３１ｍｍｏｌ）にＴＨＦ（６．７ｍｌ）を－７８℃で加え、次いでジイソプロピルアミン（１．６ｍＬ、１１．３１ｍｍｏｌ）をｎ－ブチルリチウム溶液に滴下した。リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）溶液を－７８℃で４０分間撹拌し、次いで酢酸ｔ－ブチルを－７８℃でＬＤＡ溶液に添加した。ＬＤＡと酢酸ｔ－ブチルの混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで化合物Ｉｎｔ－４－１とＣＤＩの混合物を－７８℃で加えた。その反応混合物を－７８℃で３時間攪拌した。その反応物をH_2O（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡで抽出した（２０ｍＬ×３）。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：Ｈｅｘ＝１：１０）で精製し、化合物Ｉｎｔ－４－２（０．９０ｇ、６６％）を褐色液体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３６－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），４．４８－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．２６（ｍ，１Ｈ），１．１２－０．８８（ｍ，７Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：３８６（M^+＋Ｎａ）。

【０８３１】

化合物Ｉｎｔ－４－３の調製

化合物Ｉｎｔ－４－２（３．５ｇ、９．６０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１９ｍｌ）溶液に、N_2雰囲気下、－７８℃で$NaBH_4$（７２６ｍｇ、１９．２０ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を、－７８℃で４時間撹拌した。その混合物をH_2O（５０ｍｌ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍｌ×３）で抽出した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：Ｈｅｘ＝１：５）で精製し、化合物Ｉｎｔ－４－３（３．３ｇ、９４％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５１－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．０４－０．８５（ｍ，６Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：３６６（M^+＋１）。

【０８３２】

化合物Ｉｎｔ－４－４の調製

化合物Ｉｎｔ－４－３（６３３ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７ｍＬ）溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４．３ｍＬ、４．３３ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下、－７８℃で加えた。その反応混合物を－７８℃で１０分間撹拌し、次いでヘキサメチルホスホルアミド（０．９ｍＬ、５．１９ｍｍｏｌ）をその反応混合物に加えた。その反応混合物を－２０℃まで温め、次いでメチルトリフルオロメタンスルホネート（０．７６ｍＬ、６．９２ｍｍｏｌ）をその反応混合物に滴下した。その反応混合物を－２０℃で１時間撹拌した。その反応混合物を０℃でH_2O（１０ｍｌ）でクエンチした。その粗混合物をＮａＣｌ溶液（１０ｍｌ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：Ｈｅｘ＝１：１０）で精製し、化合物Ｉｎｔ－４－４（５５５ｍｇ、８２％）を淡黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３５－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．１８－５．０８（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２９（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，１０Ｈ），１．１３－１．００（ｍ，１Ｈ），０．９９－０．８１（ｍ，６Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：３９４（M^+＋１）。

【０８３３】

化合物Ｉｎｔ－４－５の調製
化合物Ｉｎｔ－４－４（５３７ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のｔＢｕＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$（１０／１、５．５ｍｌ）中の溶液に、４ＮのＨＣｌのジオキサン溶液（０．３４ｍＬ、１．３７ｍｍｏｌ）及び５％Ｐｄ／Ｃ（２９０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。この反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して反応混合物を濾過し、このＣＥＬＩＴＥ（登録商標）プラグをＭｅＯＨ（５０ｍｌ）で洗浄した。その濾液を、減圧下で濃縮し、化合物Ｉｎｔ－４－５（４１２ｍｇ、定量的）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｓ，１Ｈ），２．８３－２．６５（ｍ，５Ｈ），２．０５（ｓ，１Ｈ），１．７８（ｓ，１Ｈ），１．４５－１．４４（ｍ，１０Ｈ），１．１４－０．９９（ｍ，６Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：２６０（$Ｍ^+$＋１）。
【０８３４】
化合物Ｉｎｔ－４－６の調製
化合物Ｉｎｔ－４－５（４０８ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３ｍＬ）中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．３６ｍＬ、２．０７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。その反応混合物を、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（３４１ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）及びＮ－カルボベンジルオキシ－Ｌ－バリン（４１６ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（４ｍｌ）中の溶液に０℃で加えた。その反応混合物を、４５℃で４８時間撹拌した。その反応混合物をＮａＣｌ溶液で希釈し、ＥＡで抽出した。その有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：Ｈｅｘ＝１：５）で精製し、化合物Ｉｎｔ－４－６を無色油状物として得た（４４０ｍｇ、６５％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３４－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），４．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），４．５４－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．９６－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４３（ｍ，１０Ｈ），１．３９－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．０８－０．８１（ｍ，１３Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４９３（$Ｍ^+$＋１）。
【０８３５】
化合物Ｉｎｔ－４－７の調製
化合物Ｉｎｔ－４－６（４３０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$（１０／１、１１ｍｌ）中の溶液に、５％Ｐｄ／Ｃ（１８６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。その反応混合物を室温で２時間、$Ｈ_2$雰囲気下で撹拌した。ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して反応混合物を濾過し、このＣＥＬＩＴＥ（登録商標）プラグをＭｅＯＨ（３０ｍｌ）で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮し、化合物Ｉｎｔ－４－７（３１７ｍｇ、定量的）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．８０（ｂｒｓ，２Ｈ），３．９９－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．４９　３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３６（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．１０－０．８６（ｍ，１４Ｈ）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３５９（$Ｍ^+$＋１）。
【０８３６】
化合物Ｉｎｔ－４－８の調製
化合物Ｉｎｔ－４－７（３１４ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチル－Ｎ－［（フェニルメトキシ）カルボニル］－Ｌ－バリン（２５５ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、及びＰｙ

ＢＯＰ（５９３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（９ｍＬ）中の溶液にジイソプロピルエチルアミン（０．３８ｍＬ、２．１９ｍｍｏｌ）を０℃、N_2雰囲気下で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌した。この反応混合物を、ＮａＣｌ溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡで抽出した（２０ｍｌ×３）。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：Ｈｅｘ＝１：５）で精製し、化合物Ｉｎｔ－２－８（３９０ｍｇ、７４％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３４－７．２６（ｍ，５Ｈ），６．５１－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．２５－５．０９（ｍ，２Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，６Ｈ），２．４７－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．０５－０．６７（ｍ，１９Ｈ）。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６０６（M^+＋１）。

【０８３７】

化合物Ｉｎｔ－４の調製

化合物Ｉｎｔ－４－８（３８７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．３ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１．３ｍＬ）のＤＣＭ（１．３ｍＬ）中の溶液を加えた。この反応混合物を、室温で５時間撹拌した。その反応混合物をエバポレートさせて、化合物Ｉｎｔ－４（４３９ｍｇ、定量的）を褐色の固体として得た。

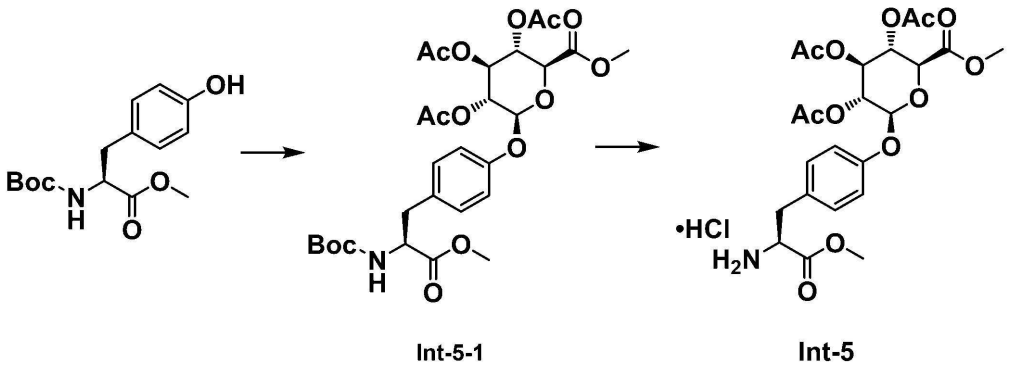
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４１－７．２８（ｍ，５Ｈ），６．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），５．２３－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｂｒｓ，Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．９１（ｍ，６Ｈ），２．６３－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｂｒｓ，１Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．７１（ｍ，１９Ｈ）。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５５０（M^+＋１）。

【０８３８】

実施例：１０３　化合物Ｉｎｔ－５の調製

【化２４０】



Int-5-1　　Int-5

【０８３９】

化合物Ｉｎｔ－５－１の調製

無水ＤＣＭ（１０ｍｌ）中のＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－チロシンメチルエステル（２５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及びＩｎｔ－ＴＧ２６（５６７ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、０℃でモレキュラーシーブ（５００ｍｇ）を加えた。その反応混合物を１０分間撹拌し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（１４５μｌ、１．１８ｍｍｏｌ）を

０℃で反応混合物に滴下し、次いで同じ温度で１０分間撹拌した。反応が完了した後、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーによって精製して化合物Ｉｎｔ－５－１を得た（２７７ｍｇ、５４％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．３５－５．２６（ｍ，３Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．１１－３．００（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

１．９７－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，９Ｈ）。

【０８４０】

化合物Ｉｎｔ－５の調製

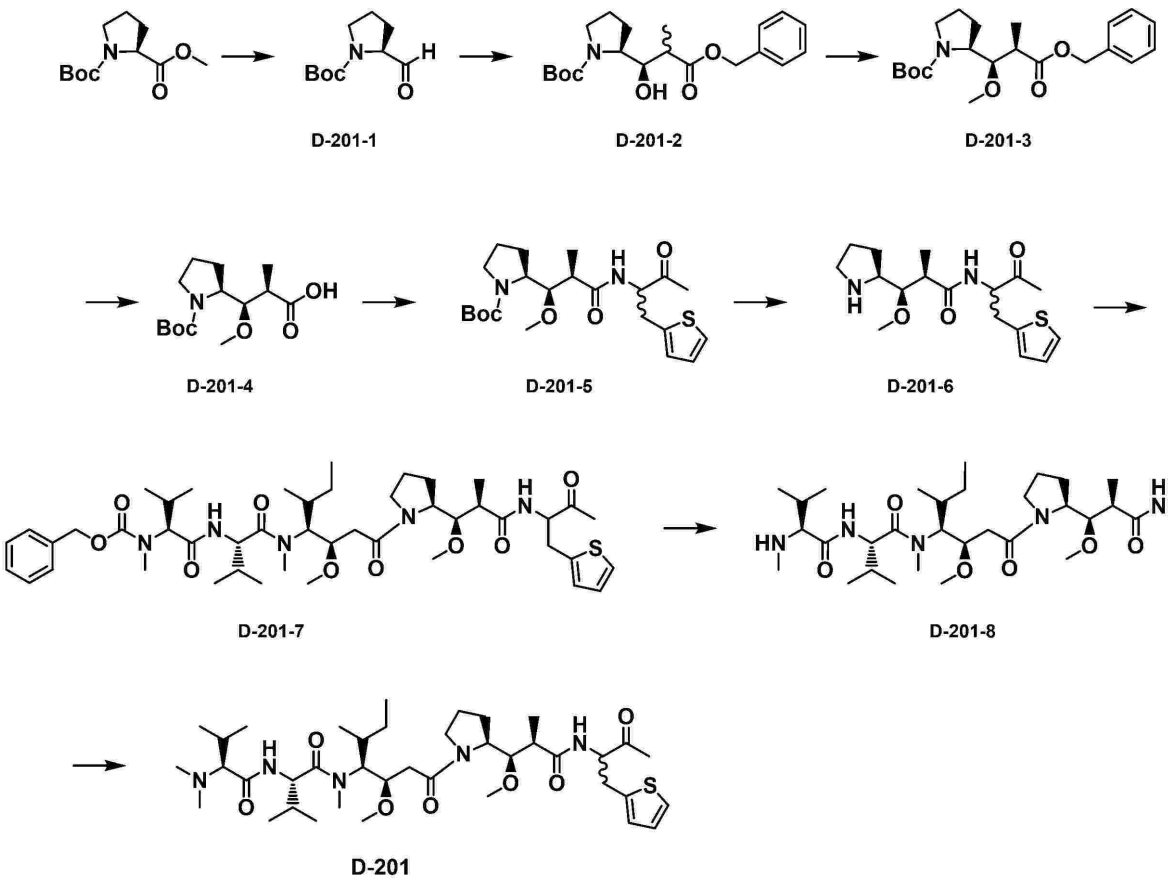
化合物Ｉｎｔ－５－１（１４０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の溶液に、－ジオキサン（１．３ｍｌ）中の４ＮのＨＣｌを０℃にて、Ｎ$_{2}$雰囲気下で加えた。その反応物をＮ$_{2}$雰囲気下で室温で４時間撹拌した。反応終了後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。化合物Ｉｎｔ－５（１２５ｍｇ、定量的）を赤色固体として生成し、これをさらに精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．３５－５．２３（ｍ，３Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．３５－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．０３（ｍ，９Ｈ）

【０８４１】

実施例：１０４　化合物Ｄ－２０１の調製

【化２４１】



【０８４２】

化合物Ｄ－２０１－１の調製

Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－プロリンメチルエステル（５ｇ、２１．８０ｍｍｏｌ）の無水トルエン（４０ｍＬ）溶液に、$Ｎ_2$雰囲気下、－７８℃で１ＭのＤＩＢＡＬ－Ｈ（４３ｍＬ）を滴下して処理した。その反応混合物を－７８℃で３時間攪拌した。反応が完了した後、－７８℃でＭｅＯＨ（３３ｍｌ）、$Ｈ_2Ｏ$（３３ｍｌ）を滴下してクエンチし、ゆっくりと室温まで温めた。その混合物を、ＤＣＭ（１００ｍｌ）で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２０１－１を得た（３．５ｇ、８１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ９．５６－９．４５（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４４（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，９Ｈ）。

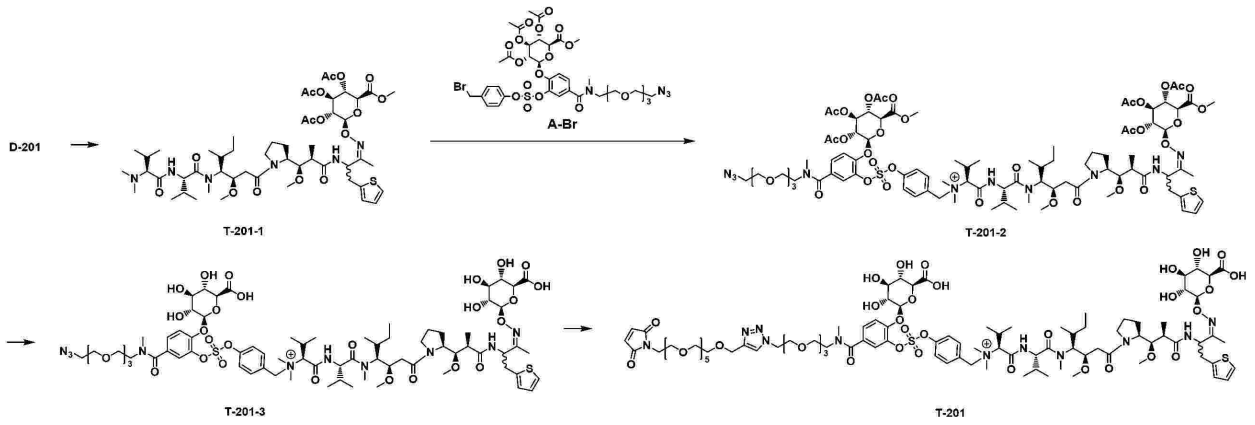
【０８４３】

化合物Ｄ－２０１－２の調製

無水ＴＨＦ（９ｍｌ）中のヘキサン（１．６ｍＬ、４．０１ｍｍｏｌ）中２．５Ｍのｎ－ブチルリチウムの溶液を、$Ｎ_2$雰囲気下、－７８℃でジイソプロピルアミン（０．５６ｍＬ、４．０１ｍｍｏｌ）で処理した。その反応混合物を１０分間撹拌し、プロピオン酸ベンジルの無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中の溶液を、－７８℃で反応混合物に滴下した。化合物Ｄ－２０１－１を別の丸底フラスコに入れ、－７８℃で無水ＴＨＦ（２．５ｍＬ）に溶解し、次いでこの溶液をカニューレで－７８℃の反応混合物に移し、１時間撹拌した。反応終了後、－７８℃で$ＮＨ_4Ｃｌ$溶液（４．６ｍＬ）を加え、次いで、その反応混合物をＥＡ（１０ｍＬ×３）、$Ｈ_2Ｏ$（２０ｍｌ）で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグ

ラフィーで精製し、化合物Ｄ－２０１－２を得た（５４７ｍｇ、６０％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３８５（Ｍ＋Ｎａ）。
【０８４４】
化合物Ｄ－２０１－３の調製
化合物Ｄ－２０１－２（１．１８ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６．５ｍＬ）中の溶液に、ヨードメタン（１ｍＬ）及び水素化ナトリウム６０％（２５９ｍｇ）を０℃、N_2雰囲気下で滴下処理した。その反応混合物を室温で１時間撹拌した。その反応が完了した後、０℃でH_2O（透明になった）を滴下してクエンチし、次いでその反応混合物をＥＡ（１０ｍＬ×４）、H_2O（２０ｍｌ）で抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２０１－３（３７９ｍｇ、３１％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３９９（M^+＋Ｎａ）。
【０８４５】
化合物Ｄ－２０１－４の調製
化合物Ｄ－２０１－３（６．４ｇ、１６．９５ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（１０８ｍＬ）及びH_2O（１２ｍＬ）中の溶液を、５％Ｐｄ／Ｃ（１．８ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）で、室温でH_2雰囲気下で処理して２時間撹拌し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）を通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、次いで減圧下で濃縮した。この化合物Ｄ－２０１－４をさらに精製することなく直接次のステップに使用した（４．８７ｇ、定量的）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３０９（M^+＋Ｎａ）。
【０８４６】
化合物Ｄ－２０１－５の調製
化合物Ｄ－２０１－４（１４２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及び化合物Ｉｎｔ－３（７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の無水ＡＣＮ（１．４ｍｌ）中の溶液をＤＩＰＥＡ（０．２９ｍＬ、１．７０ｍｍｏｌ）及びＰｙＢＯＰ（２６５ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、０℃、N_2雰囲気下で処理した。この反応混合物を室温で１３時間撹拌した。反応が完了した後、H_2O（１ｍＬ）でクエンチし、次いでその反応混合物をＤＣＭ（１０ｍｌ×２）、H_2O（１０ｍｌ）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２０１－５を得た（４５ｍｇ、３０％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３９（M^+）。
【０８４７】
化合物Ｄ－２０１－６の調製
化合物Ｄ－２０１－５（５４８ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、４ＮのＨＣｌのジオキサン溶液（１０ｍｌ）を０℃、N_2雰囲気下で加えた。その反応物を、N_2雰囲気下で室温で３時間撹拌した。反応終了後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。化合物Ｄ－２０１－６（４６４ｍｇ、定量的）を赤色固体として生成し、これをさらに精製することなく使用した。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：３３９（M^+）。
【０８４８】
化合物Ｄ－２０１－７の調製
無水ＡＣＮ（０．５ｍｌ）中の化合物Ｄ－２０１－６（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び化合物Ｉｎｔ－４（４３．９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下、０℃でＤＩＰＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＰｙＢＯＰ（６２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）で処理した。この反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応が完了した後、H_2O（１ｍｌ）でクエンチし、次いでその反応混合物をＤＣＭ（４ｍｌ×２）、H_2O（５ｍｌ）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２０１－７を得た（６３ｍｇ、９１％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８７０（Ｍ）。

【０８４９】
化合物Ｄ－２０１－８の調製
N_2雰囲気下、化合物Ｄ－２０１－７（１１５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を、３３重量％ＨＢｒの酢酸溶液（０．６ｍＬ）に加え、その反応混合物を室温で３０分間撹拌した。続いて、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、その残渣を３ｍｌのメチルｔ－ブチルエーテルで２回洗浄して、薄褐色の油状物を得た。得られた油状物を３ｍｌのイソプロパノールと混合し、蒸発乾固した。得られた油を、５モル過剰のＴＥＡの存在下、３ｍｌのＥ．Ａ．と室温で３０分間撹拌した。そのスラリーを注意深く濾過して、臭化トリエチルアンモニウムを除去し、その濾液を減圧下で蒸発乾固させた。化合物Ｄ－２０１－８（９７．２ｍｇ、定量的）を黄色の粘着性固体として生成し、これをさらに精製することなく使用した。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７３６（Ｍ）。
【０８５０】
化合物Ｄ－２０１の調製
化合物Ｄ－２０１－８（９７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド溶液３７重量％のH_2O（２９μＬ、０．３９ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（１４８μｌ、２．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．８ｍＬ）中の溶液を、N_2雰囲気下、室温で撹拌した。１時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を同じ温度でN_2雰囲気下で加えた。この混合物を３時間室温にて、N_2雰囲気下で攪拌した。反応が完了した後、その反応混合物をＥＡ（５ｍＬ×３）及びH_2O（５ｍｌ）で抽出した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２０１を得た（６３ｍｇ、６３％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７７２（M^+＋Ｎａ）。
【０８５１】
実施例：１０５　化合物Ｔ－２０１の調製
【化２４２】



【０８５２】
化合物Ｔ－２０１－１の調製
化合物Ｄ－２０１（５７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び化合物Ｉｎｔ－ＴＧ１７－２（３９．８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．１５ｍＬ）中の溶液を、室温、N_2雰囲気下でアニリン（１６μｌ、０．３７ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．３μＬ、ｐＨ．４）で処理して、３時間撹拌した。反応が完了した後、その混合物をＡＣＮで希釈し、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－２０１－１（８０ｍｇ、８８％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１１０３（Ｍ$^{+}$＋Ｎａ）。

【０８５３】

化合物Ｔ－２０１－２の調製

化合物Ｔ－２０１－１（７５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び化合物Ａ－Ｂｒ（９７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の無水ＡＣＮ（０．５ｍＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_{2}$雰囲気下でＤＩＰＥＡ（２４μｌ、０．１３ｍｍｏｌ）で処理し、４２時間撹拌した。反応が完了した後、その混合物をＡＣＮで希釈し、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－２０１－２（４０ｍｇ、２９％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９６７（Ｍ／２）。

【０８５４】

化合物Ｔ－２０１－３の調製

化合物Ｔ－２０１－２（２０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．６８ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．６８ｍＬ）及び$Ｈ_{2}Ｏ$（０．３４ｍＬ）中の溶液を、－１５℃でＬｉＯＨ（６．５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）で、－１５℃で処理し、５時間撹拌した。その反応が完了した後、その混合物を２ＮのＨＣｌ（ｐＨ．２に調整）でクエンチし、減圧下で濃縮して有機溶媒を乾燥させた。その残渣を$Ｈ_{2}Ｏ$とＡＣＮで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製して化合物Ｔ－２０１－３（１１ｍｇ、６４％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０２７（Ｍ／２）。

【０８５５】

化合物Ｔ－２０１の調製

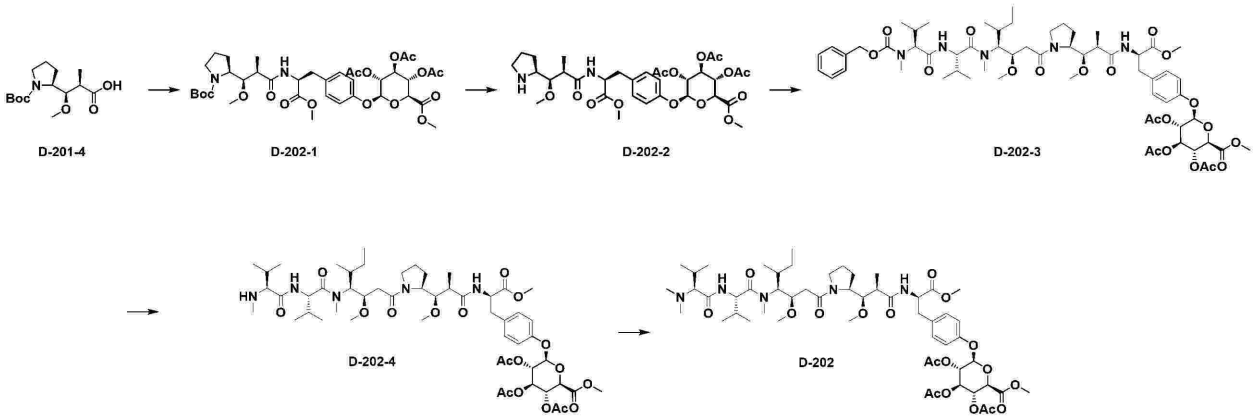
化合物Ｔ－２０１－３（１１ｍｇ、０．００６６４ｍｍｏｌ）、Ｍａｌ－１（２．９２ｍｇ、０．００７３１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＳＯ（０．６６ｍＬ）中の溶液を、室温で、$Ｎ_{2}$窒素雰囲気下でＣｕＢｒ（２．８ｍｇ、０．０１９９４ｍｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。その反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－２０１（９．８ｍｇ、７２％）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０２７（Ｍ／２）。

【０８５６】

実施例：１０６　化合物Ｄ－２０２の調製

【化２４３】



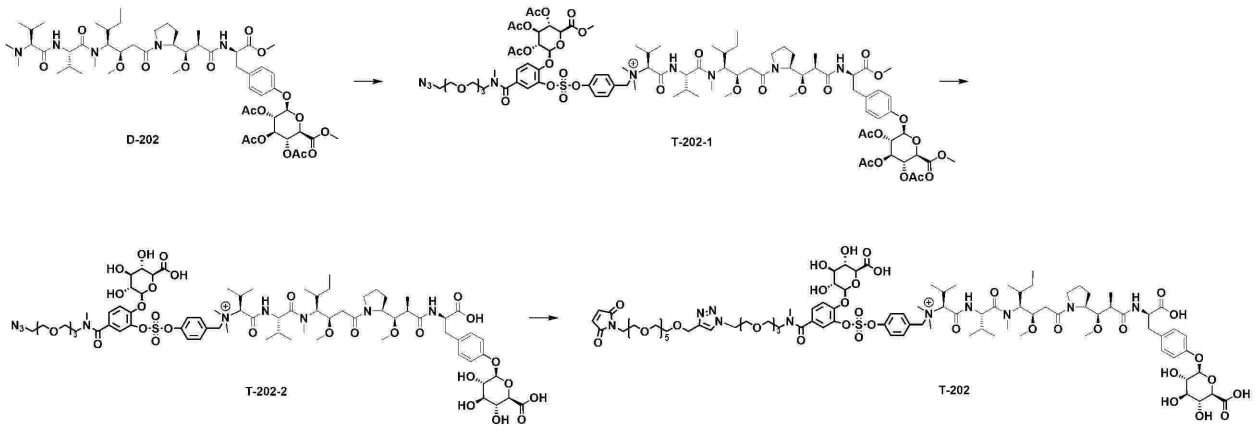
【０８５７】

化合物Ｄ－２０２－１の調製

化合物Ｉｎｔ－５（１０５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及び化合物Ｄ－２０１－４（６５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の無水ＡＣＮ（０．６５ｍｌ）中の溶液をＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）及びＰｙＢＯＰ（１２８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）で、０℃、$Ｎ_{2}$雰囲気下で処理した。この反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応が完了した後

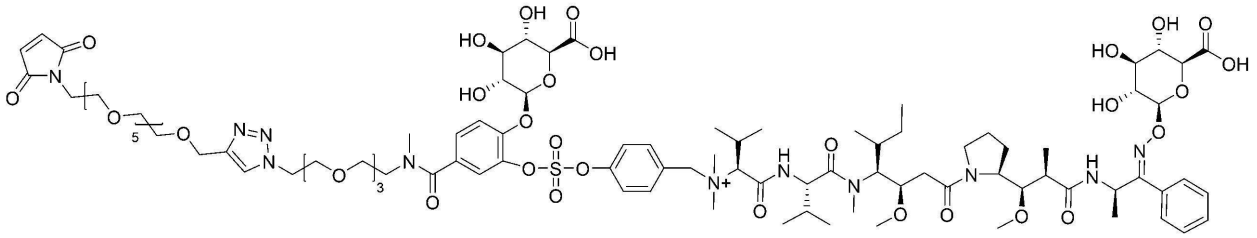
、H_2O（１ｍＬ）でクエンチし、次いで反応混合物をＤＣＭ（４ｍＬ×２）、H_2O（４ｍＬ）で抽出した。その有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。、その残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２０２－１を得た（１０３ｍｇ、７０％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７８１（M^+）。
【０８５８】
化合物Ｄ－２０２－２の調製
化合物Ｄ－２０２－１（２４２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下、０℃でジオキサン（２ｍｌ）中の４ＮのＨＣｌを加えた。その反応物を、N_2雰囲気下で室温で３時間撹拌した。反応終了後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。化合物Ｄ－２０２－２（２２２ｍｇ、定量）を生成し、これをさらに精製することなく使用した。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６８１（M^+）。
【０８５９】
化合物Ｄ－２０２－３の調製
化合物Ｄ－２０２－２（２２２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及び化合物Ｉｎｔ－４（１７９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の無水ＡＣＮ（１．５ｍｌ）中の溶液をＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ、１．２３ｍｍｏｌ）及びＰｙＢＯＰ（２４２ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）で、０℃、N_2雰囲気下処理した。この反応混合物を室温で５時間攪拌した。反応が完了した後、H_2O（１ｍｌ）でクエンチし、次いでその反応混合物をＤＣＭ（４ｍＬ×２）、H_2O（５ｍｌ）で抽出した。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｄ－２０２－３を得た（３３７ｍｇ、９０％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１２１３（M^+）。
化合物Ｄ－２０２－４の調製
化合物Ｄ－２０２－３（３６７．１ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ／H_2O（９１，３ｍｌ）中の溶液を、H_2雰囲気下、室温でＰｄ／Ｃ　５％（６４．４ｍｇ、０．０３０３ｍｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。この反応混合物を、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）に通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、化合物Ｄ－２０２－４（２９６ｍｇ、９１％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０７８（Ｍ）。
化合物Ｄ－２０２の調製
化合物Ｄ－２０２－４（４５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド溶液３７重量％のH_2O（１０μｌ、０．１２ｍｍｏｌ）中の及びＡｃＯＨ（５３μｌ、０．８２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の溶液を、N_2雰囲気下、室温で撹拌した。１５時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を同じ温度でN_2雰囲気下で加えた。その反応物を室温で３０分間、N_2雰囲気下で撹拌した。反応が完了した後、その反応混合物をＥＡ（１０ｍＬ×３）及びH_2O（１０ｍｌ）で抽出した。その有機層を、Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｄ－２０２（３５ｍｇ、７７％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０９２（Ｍ）。
【０８６０】
実施例：１０７　化合物Ｔ－２０２の調製

【化２４４】



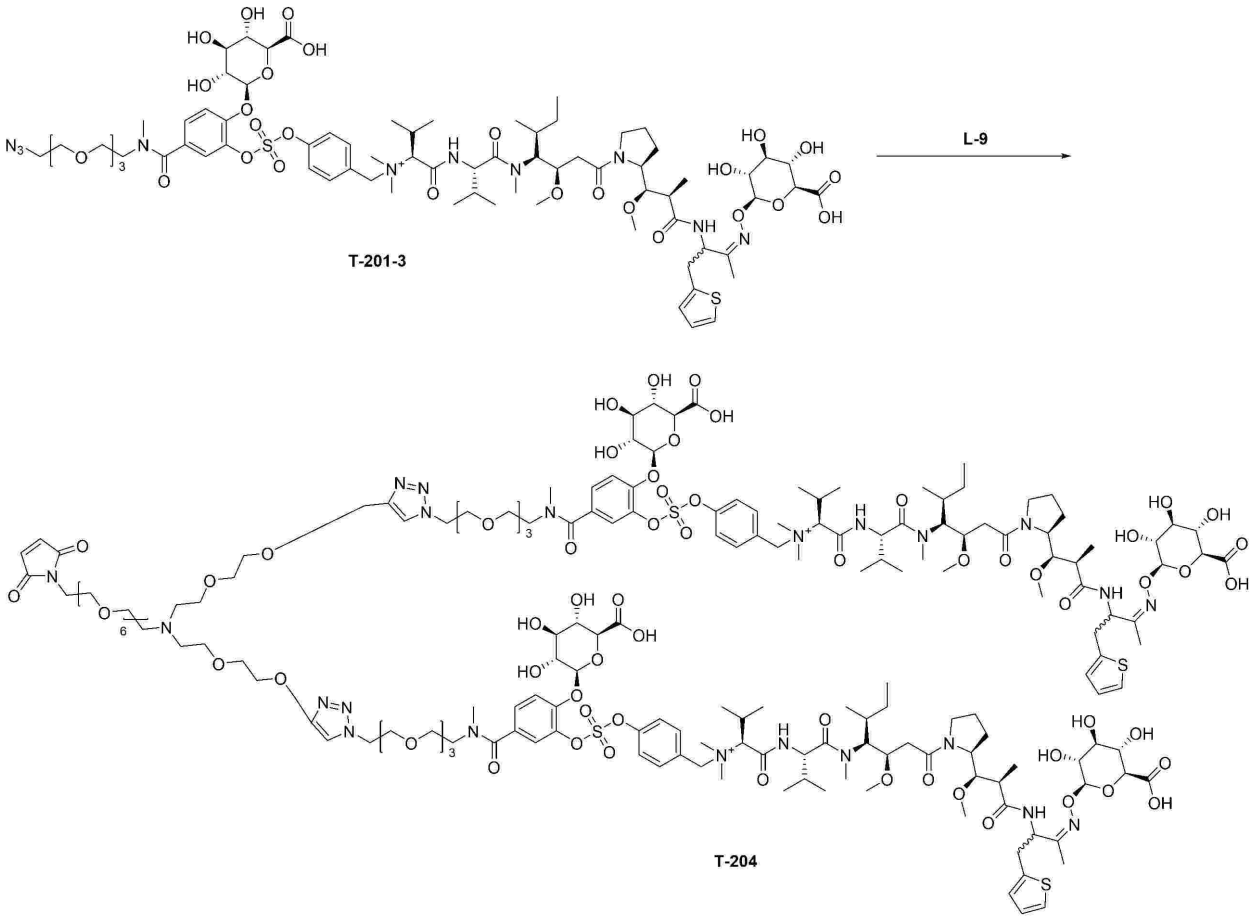
【０８６１】
化合物Ｔ－２０２－１の調製
化合物Ｄ－２０２（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び化合物Ａ－Ｂｒ（６４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の無水ＡＣＮ（０．２２ｍＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_2$雰囲気下で、ＤＩＰＥＡ（１６μｌ、０．０８ｍｍｏｌ）で処理し、５２時間撹拌した。反応が完了した後、その混合物をＡＣＮで希釈し、分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｔ－２０２－１（１４ｍｇ、３３％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：９７３（Ｍ／２）。
【０８６２】
化合物Ｔ－２０２－２の調製
化合物Ｔ－２０２－１（１４ｍｇ、０．００７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．２０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．０５ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（０．０５ｍＬ）中の溶液を、－２５℃でＬｉＯＨ（４．５ｍｇ、０．１０８６ｍｍｏｌ）で処理して、６時間撹拌した。その反応が完了した後、その混合物を２ＮのＨＣｌ（ｐＨ．２に調整）でクエンチし、減圧下で濃縮して有機溶媒を乾燥させた。その残渣を$Ｈ_2Ｏ$及びＡＣＮで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製して化合物Ｔ－２０２－２（６．５ｍｇ、６３％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：８２５（Ｍ／２）。
【０８６３】
化合物Ｔ－２０２の調製
化合物Ｔ－２０２－２（６．５ｍｇ、０．００３９ｍｍｏｌ）、Ｍａｌ－１（１．７２ｍｇ、０．００４３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＳＯ（０．３ｍＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_2$窒素雰囲気下でＣｕＢｒ（５．６ｍｇ、０．０３９３ｍｍｏｌ）で処理し、３時間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－２０２（５．８ｍｇ、７２％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０２５（Ｍ／２）。
【０８６４】
実施例：１０８　化合物Ｔ－２０３の調製

【化２４５】



T-203

化合物Ｔ－２０３を実施例１０７と同様の方法で合成した。
収率８３％
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１０１７．１９（Ｍ＋／２），２０３３．９８（Ｍ＋）
【０８６５】
　実施例：１０９　化合物Ｔ－２０４の調製
【化２４６】



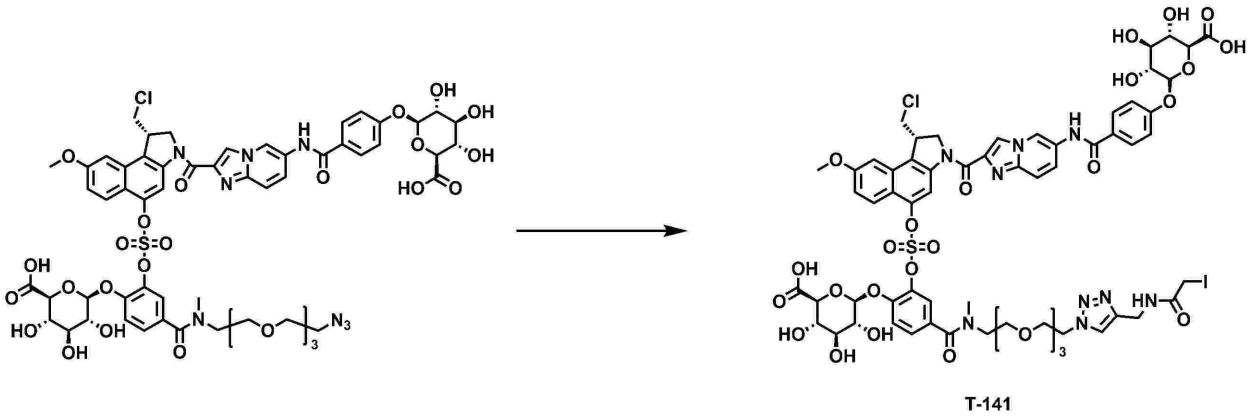
T-201-3

L-9

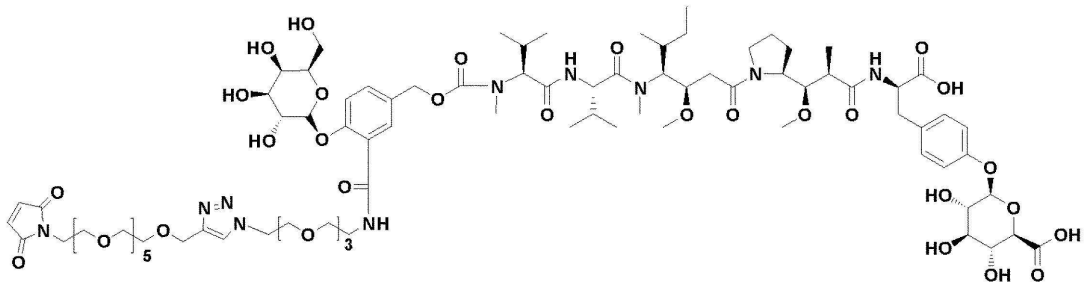
T-204

化合物Ｔ－２０１－３（４．６ｍｇ、０．００２７ｍｍｏｌ）、Ｌ－９（０．８３ｍｇ、０．００１３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．４ｍＬ）中の溶液を、室温、$Ｎ_2$窒素雰囲気下でＣｕＢｒ（０．５４ｍｇ、０．００３８ｍｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。その反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物Ｔ－２０４（３．７９ｍｇ、５０．５

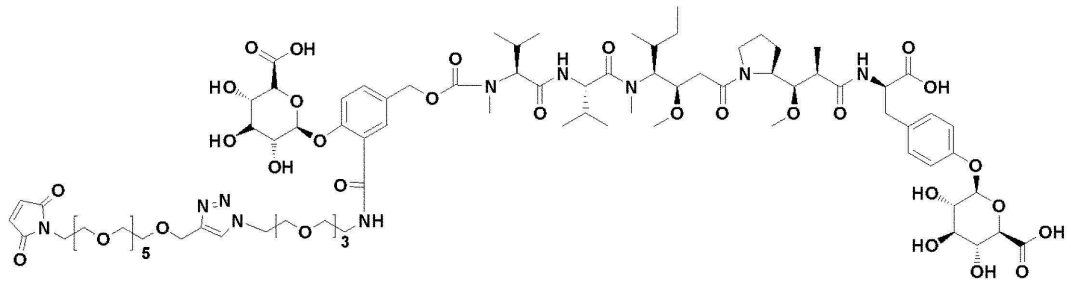
％）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：１９８２．３８（Ｍ＋／２），１３２１．９４（Ｍ＋／３），９９１．８５（Ｍ＋／４）。
【０８６６】
実施例：１１０　化合物Ｔ－１４１の調製
【化２４７】



化合物Ｔ－１４１は、実施例９９に記載のものと同様の合成経路によって合成した（５５％）。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：７７５．１７（Ｍ＋／２＋１），１５４８．６７（Ｍ＋）
【０８６７】
実施例：１１１　化合物Ｔ－１４２の調製
【化２４８】



化合物Ｔ－１４２は、米国特許第１６，４７２，９８３号に記載されているのと同様の方法で反応を行うことによって得た。
【０８６８】
実施例：１１２　化合物Ｔ－１４３の調製
【化２４９】

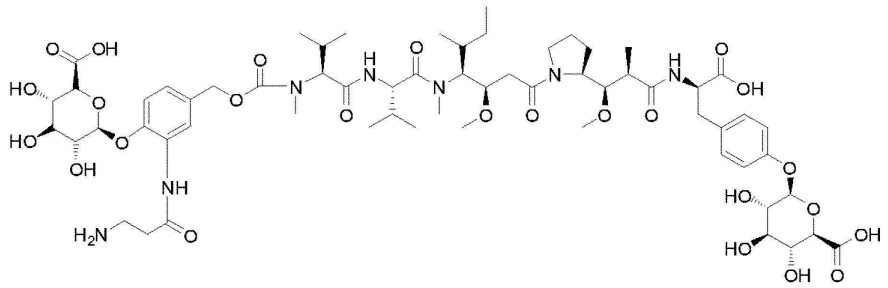


化合物Ｔ－１４３は、米国特許第１６，４７２，９８３号明細書に記載されているのと同様の方法で反応を行うことによって得た。

【０８６９】

実施例：１１３　化合物Ｔ－１４４の調製

【化２５０】



化合物Ｔ－１４４は、米国特許第１１，９９６，００９号に記載されているのと同様の方法で反応を行うことによって得た。

【０８７０】

実施例：１１４　コンジュゲーション用の抗体の還元／酸化

システイン改変モノクローナル抗体を、約２０倍過剰のＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩を含む４ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．３）（１ｍＭのＥＤＴＡを含む）で、３７℃で１時間還元した。別の方法では、システイン改変モノクローナル抗体（Ｂ７Ｈ３、ＤＬＬ３、ＨＥＲ２）を、２０ｍＭのリン酸ナトリウムｐＨ６．５中の約５０００倍過剰のＬ－システインで３７℃で１時間還元した。還元されたチオマブを希釈し、ＰＢＳ、ｐＨ６．５中のＰＤ－１０カラムまたはビバスピン（ＭＷＣＯ、３０ｋＤａ）にロードし、２０ｍＭのＰＢＳで溶出した。溶出された還元型チオマブは、効果的なリフォールディングのために４℃で一晩保存した。

【０８７１】

チオール／Ａｂ値を、溶液の２８０ｎｍにおける吸光度からの還元抗体濃度、及びＤＴＮＢ（Ａｌｄｒｉｃｈ、ＣＡＳ番号Ｄ８１３０）との反応によりチオール濃度を特定すること、ならびに４１２ｎｍでの吸光度の測定により確認した。

【０８７２】

実施例：１１５　結合方法１：（チオマブコンジュゲーション）

リンカー毒素のストック溶液は、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で１～３ｍＭの濃度に調製した。２０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ６．５）中の還元抗体の溶液に、マレイミドなどのチオール反応性官能基を有する、Ｔ－２－ＡＢ～Ｔ－６－ＡＢ、Ｔ－１０－ＡＢ、Ｔ－１０７－ＡＢ～Ｔ－１１３－ＡＢなどのリンカー毒素を１抗体あたりシステインに対して約１．５～２．５モル過剰に添加した。コンジュゲーション反応は４０℃で１時間進行させた。ＰＤ－１０カラムを使用して抗体－薬物コンジュゲートを、過剰な未反応リンカー毒素から精製し、Ｖｉｖａｓｐｉｎ（ＭＷＣＯ、３０ｋＤａ）を使用して５０ｍＭホウ酸緩衝液（ｐＨ８．５～９．２）中で直ちに緩衝液交換した。得られた溶液を、３７℃で２２時間インキュベートした。得られた溶液を冷却し、ＰＢＳ（ｐＨ６．５～７．３）に緩衝液交換し、不純物を除去するためにＨＩＣによって精製した。最終試料は５～１０ｍｇ／ｍｌのタンパク質に濃縮して、ＨＩＣ及び／またはＲＰ－ＨＰＬＣ条件を使用してＤＡＲをチェックした。

【０８７３】

実施例：１１６　コンジュゲーション法２：（ランダムコンジュゲーション）

ｐＨ６．５～７．３のＰＢＳに溶解した抗体を、１ｍＭのＥＤＴＡを含む４ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ７．３中の１０モル過剰のＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン）塩酸塩で処理した。３７℃で１時間インキュベートした後、得られた混合物とリンカー毒素（抗体に対して８～１０モル過剰）を、最大５％（ｖ／ｖ）の４ｍＭのＴｒｉｓ緩

衝液、１ｍＭのＥＤＴＡ、ｐＨ７．３を含むＤＭＳＯ中で混合した。その反応物を４０℃で１時間インキュベートした後、ＰＤ－１０カラム及びＶｉｖａｓｐｉｎ（ＭＷＣＯ、３０ｋＤａ）での溶出によって緩衝液を交換し、ｐＨ６．５のＰＢＳで溶出した。

【０８７４】

実施例：１１７ コンジュゲーション方法３：（２ステップのコンジュゲーション方法）

システイン改変抗体の溶液（緩衝液システム中１～３ｍｍｏｌ、ｐＨ６．５）を、ＰＢＳ緩衝液（ｐＨ７．４）で希釈した。ＤＭＳＯを添加し、続いてリンカー毒素（実施例３６のＴ－７）のＤＭＳＯ溶液を添加した。ＤＭＡの最終濃度は４～１０％であった。得られた混合物を、室温で３時間穏やかに撹拌した。ヒドロキシルアミン（８．８６μＬ、１，５００ｍｍｏｌ）を、この反応混合物に加え、３７℃で８時間インキュベートし、可逆的脱共役（脱コンジュゲーショｍン）反応をブロックした。このコンジュゲーション混合物をロードし、ＰＤ－１０カラムを通して溶出し、過剰な薬物－リンカー中間体及び他の不純物を除去した。（ＵＳ２０１１０００３９６９）

【０８７５】

実施例：１１８ コンジュゲーション用の抗体の還元／酸化

システイン改変モノクローナル抗体を、約２０倍過剰のＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＰＢＳ緩衝液ｐＨ７．４、１０ｍＭのＥＤＴＡを含む）で、３７℃で１時間還元した。還元されたチオマブを希釈し、ＰＤ－１０カラムまたはＰＢＳ、ｐＨ７．４中のビバスピン（ＭＷＣＯ、３０ｋＤａ）にロードし、ＰＢＳ，ｐＨ７．４で溶出した。還元型チオマブ抗体（Ｂ７Ｈ３、ＤＬＬ３、ＨＥＲ２）を酸化するため、抗体濃度に対して５当量のＤＨＡＡを３７℃で２時間処理する。チオール／Ａｂ値を、溶液の２８０ｎｍにおける吸光度からの還元抗体濃度、及びＤＴＮＢ（Ａｌｄｒｉｃｈ、ＣＡＳ番号Ｄ８１３０）との反応によりチオール濃度を特定すること、ならびに４１２ｎｍでの吸光度の測定により確認した。リフォールディング率は、ＲＰ－ＨＰＬＣ分析を使用して測定することによって確認した（約９４％）。

【０８７６】

実施例：１１９ コンジュゲーション方法４：（チオマブコンジュゲーション）

リンカー毒素のストック溶液は、５０％ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）で５ｍＭの濃度で作成した。還元されたチオマブ抗体の溶液を、５ｍＭのＥＤＴＡを含む最大１０％（ｖ／ｖ）の５０ｍＭホウ酸緩衝液、ｐＨ８．６を含有するＤＭＡ中で混合した。リンカー毒素（Ｔ－１８、Ｔ－１３１、Ｔ－１３６、Ｔ－１３７）を、抗体あたりのシステインに対して約６．０モル過剰に加えた後。コンジュゲーション反応は３７℃で１時間または３０℃で３時間進行させた。その後、Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン（抗体に対して６．０モル過剰）を添加し、室温で０．５時間インキュベートした。ＰＤ－１０カラムを使用して抗体－薬物コンジュゲートを、過剰な未反応リンカー毒素から精製し、Ｖｉｖａｓｐｉｎ（ＭＷＣＯ、３０ｋＤａ）を使用して配合緩衝液中で直ちに緩衝液交換した。最終試料は、５～１０ｍｇ／ｍｌのタンパク質に濃縮し、ＨＩＣ、ＲＰ及び／またはＳＥＣ－ＨＰＬＣ条件を使用してＤＡＲ及び単量体％をチェックした。

【０８７７】

実施例：１２０ コンジュゲーション法５：（ランダムコンジュゲーション）

抗体を、５ｍＭのＥＤＴＡを含むＰＢＳ、ｐＨ７．４中の３モル過剰のＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン）塩酸塩で処理した。３７℃で２時間インキュベートした後、得られた混合物とリンカー毒素（抗体に対して４．６～５．５モル過剰）を、最大１０％ｖ／ｖの３０ｍＭホウ酸緩衝液、ｐＨ８．８を含むＤＭＳＯ中で混合した。反応物を３７℃で２時間インキュベートした後、Ｎ－アセチル－Ｌ－システイン（抗体に対して４．６～５．５モル過剰）を添加し、室温で０．５時間インキュベートした。その後、ＰＤ－１０カラム及びＶｉｖａｓｐｉｎ（ＭＷＣＯ、３０ｋＤａ）での溶出により緩衝液を交換し、ｐＨ６．５のＰＢＳで溶出した。

【０８７８】

実施例：１２１ 抗体－薬物コンジュゲートの精製

上記のコンジュゲーション法で得られた抗体－薬物コンジュゲートを、ＨＩＣカラム（Ｐｒｏｔｅｏｍｉｘ ＨＩＣ Ｂｕｔｙｌ－ＮＰ５、２１．２×１５０ｍｍ、５μｍ）で精製した。その勾配は、移動相Ａとして５０ｍＭのリン酸ナトリウム（ｐＨ７．０）に溶解した１．５Ｍ硫酸アンモニウムと、移動相Ｂとして５０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ７．０）に溶解した５％アセトニトリルを使用して生成した。コンジュゲートは、２０分で１０～１００％の勾配を使用してカラムから溶出した。インタクトな抗体薬物コンジュゲートの平均ＤＡＲ値は、ＨＩＣ法を使用して分析した。

【０８７９】

実施例：１２２ タンパク質薬物コンジュゲートのインビトロ分析

コンジュゲートは、ＪＩＭＴ－１、Ｃａｌｕ－６、ＣＨＯ－Ｋ１、ＣＣＲＦ－ＣＥＭ Ｒａｊｉ、ＮＣＩ－Ｈ６９、ＮＣＩ－Ｎ８７がん細胞で評価した。がん細胞を、９６ウェルのプレートに、ウェル当たり２，０００～４，０００細胞の密度で１００μＬの培地中に播種し、６時間または２４時間培養した。ＡＤＣを、５０ｎＭから０．０００３ｎＭまで１：３～１：１０の段階希釈によって処理した。ＤＭＳＯ中の一連の化合物希釈物を、９６ウェルプレートの３つのウェルに１ウェル当たり５０μＬで加えた。すべてのアッセイは３回実行し、その結果は３回の独立した実験で得た。これらのプレートを６日間、３７℃にて、加湿した５％ＣＯ２空気雰囲気でインキュベートした。細胞生存率は、ＭＴＴアッセイによって測定した。ＰＢＳ緩衝液（５ｍｇ／ｍＬ）に溶解した１５μＬの３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－２，５－イフェニルテトラゾリウムブロミド（ＭＴＴ）色素、または１５μＬの４－（３－［４［－ヨードフェニル］－２－［４－ニトロ－フェニル］－２Ｈ－５－テトラゾリオ）－１，３－ベンゼンスルホネート（ＷＳＴ－１）を、プレートの各ウェルに添加した。生細胞中のミトコンドリア酸化還元酵素によるＭＴＴ色素の還元によって形成されたホルマザンを、ＤＭＳＯに溶解し、４５０ｎｍまたは５５０ｎｍの吸光度を使用してホルマザンを測定した。ＩＣ５０を、Ｓ字状用量反応非線形回帰曲線適合（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｉｎｃ．）を用いて生成した。

【表９－１】

表８：選択したコンジュゲートのインビトロ活性；コンジュゲートには、抗体ごとに２つの薬物を含む。

	IC_{50}(nM)±SD				
ADC	JIMT-1	Calu-6	Raji	CCRF-CEM	CHO-K1
T-2-AB	0.010±0.004	N/A	N/A	N/A	2.103±0.449
T-3-AB	0.007±0.003	N/A	N/A	N/A	N/A
T-4-AB	0.023±0.013	0.038±0.004	8.540±1.188	2.837±0.115	34.10±7.370
T-5-AB	0.016±0.003	0.024±0.004	N/A	N/A	N/A
T-6-AB	0.023±0.006	0.044±0.006	10.94±1.837	11.42±1.978	100～500
T-8-AB	0.036±0.002	0.044±0.003	>250	76.31±10.95	N/A
T-9-AB	0.015±0.007	0.049±0.008	3.075±0.605	4.563±0.707	N/A
T-10-AB	0.019±0.004	0.066±0.005	211.1±34.95	45.05±.3124	N/A
T-11-AB	0.042±0.004	0.027±0.001	6.896±1.240	7.610±0.512	N/A
T-12-AB	0.072±0.016	0.291±0.033	>250	197.2±41.11	N/A
T-13-AB	0.029±0.023	0.093±0.018	5.253±0.453	8.932±1.144	N/A
T-14-AB	0.020±0.009	0.066±0.007	272.2±17.64	62.09±0.430	N/A
T-15-AB	0.017±0.005	0.069±0.008	47.38±2.636	22.73±2.480	N/A
T-102-AB	0.009±0.002	0.096±0.004	N/A	12.54±0.590	14.60±1.69
T-103-AB	0.44±0.31	0.14±0.01	N/A	N/A	N/A
T-104-AB	0.20±0.09	0.075±0.001	5.63	5.84±0.52	N/A
T-110-AB	0.070±0.003	0.265±0.011	N/A	3.726±0.072	14.19±0.110
T-111-AB	0.085±0.006	N/A	N/A	N/A	N/A
T-112-AB	0.081±0.002	0.053±0.005	N/A	3.368±0.057	8.935±0.683
T-113-AB	0.101±0.009	0.061±0.001	N/A	N/A	N/A
T-115-AB	0.114±0.008	0.092±0.009	N/A	N/A	N/A
T-116-AB	0.32±0.22	1.16±0.22	500-1000	989±50	N/A
T-117-AB	0.30±0.13	1.62±0.19	500-1000	1006±29	N/A
T-118-AB	0.007±0.001	0.019±0.004	1.64±0.38	1.830±0.102	N/A
T-119-AB	0.010±0.002	0.075±0.004	35.2±1.6	41.26±9.70	N/A
T-120-AB	0.030±0.007	0.071±0.023	6.14±0.65	2.57±0.39	N/A
T-121-AB	0.029±0.006	0.864±0.232	152.9±30.3	136.4±27.4	N/A
T-122-AB	0.051±0.005	1.70±0.74	169.9±67.5	137.4±38.0	N/A
T-123-AB	0.037±0.002	1.943±0.874	404.7±73.9	343.9±9.1	N/A
T-124-AB	0.034±0.006	2.98±1.20	328.9±1.0	306.5±66.10	N/A
T-125-AB	0.034±0.002	2.634±1.387	376.4±32.4	342.4±16.29	N/A

【表９－２】

AB:システイン改変抗体(B7H3 Y107 A121C)				

【表１０】

表９：選択されたコンジュゲートのインビトロ活性

ADC(DAR)	IC_{50}(nM)± SD	
	Calu-6	CCRF-CEM
T-127-AB(1.8)	1.375±0.639	343.1±44.67
T-129-AB(1.8)	5.417±1.386	N/A
T-132-AB(3.3)	0.324±0.017	107.2±64.70
T-133-AB(3.2)	0.327±0.105	N/A
T-134-AB(3.3)	0.281±0.147	N/A
T-135-AB(3.7)	0.343	N/A
T-137-AB(1.7)	0.555±0.072	820.6±346.8
AB:システイン改変抗体(B7H3 Y107 A121C)		

【表１１】

表１０：選択されたコンジュゲートのインビトロ活性

ADC(DAR)	IC_{50}(nM) ±SD		
	NCI-H69	CHO-K1	NCI-N87
T-103-AB1(～6)	0.018±0.010	N/A	13.244±4.540
T-117-AB1(1.8)	0.06±0.02	N/A	50.7±45.9
T-17-AB2(1.8)	0.05±0.02	N/A	365±138
T-124-AB2(1.8)	0.04±0.03	N/A	N/A
T-125-AB2(1.8)	0.12±0.12	N/A	55.4±54.9
T-126-AB2(1.9)	0.21±0.05	N/A	452±471
T-135-AB2(3.6)	0.03±0.01	N/A	N/A
T-1-AB3(2.0)	N/A	5.479	0.024±0.006
T-2-AB3(1.6)	N/A	16.53±1.710	0.017±0.001
T-3-AB3(1.8)	N/A	131.0±73.28	0.087±0.020
T-109-AB3(1.8)	N/A	N/A	0.147±0.017
T-116-AB3(2.0)	N/A	159.8±22.91	0.208±0.043
T-117-AB3(1.8)	N/A	148.7±19.60	0.322±0.178
AB1:抗体(DLL3 SA4717) AB2:システイン改変抗体(DLL3 V205C) AB3:システイン改変抗体(HER2 A114C)			

【０８８０】

実施例：１２３　インビボでの有効性

インビボ有効性研究は、ＪＩＭＴ－１細胞株を使用して標的発現異種移植モデルで実施した。ヒト乳癌ＪＩＭＴ－１異種移植は、６週齢の雌性ＢＡＬＢ／ｃヌードマウスの右側腹部に５×１０^{6}個の細胞を皮下（ＳＣ）移植することによって確立された。グループの平均腫瘍体積が約１５０±２０ｍｍ３に達した時点で、マウスは試験薬剤（ＡＤＣ）またはビヒクル対照（ＰＢＳ）を投与される群に無作為に分けた。ＡＤＣまたはＰＢＳを尾静脈注射（６．４ｍＬ／ｋｇ）によって静脈内（ＩＶ）投与した。腫瘍を、週に２回ノギスで測定し、腫瘍体積を（長さ×長さ×幅）／２として計算した。ＡＤＣ（Ｔ－２－ＡＢ、Ｔ－３－ＡＢ、及びＴ－４－ＡＢ）の単回投与により、ＪＩＭＴ－１乳癌異種移植片の腫瘍増殖が減少した。Ｔ－４　ＡＢを０．３ｍｇ／ｋｇ及び１．２ｍｇ／ｋｇで単回投与した後、用量依存的な抗腫瘍活性を観察した。これらの結果を図１Ａに示す。Ｔ－１０３－ＡＢを３．６ｍｇ／ｋｇ及び１４．４ｍｇ／ｋｇで単回投与した後、用量依存的な抗腫瘍活性を観察した。これらの結果を図１Ｂに示した。

【０８８１】

実施例：１２４　血漿中安定性

各化合物Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ及び標準物質として用いたメチルフェニルスルホンを１０ｍＭの濃度になるようにＤＭＳＯに溶解した。次に、ヒト血漿（Ｂｉｏｃｈｅｍｅｄ　７５２ＰＲ－ＳＣ－ＰＭＧ）、マウス血漿（Ｂｉｏｃｈｅｍｅｄ　０２９－ＡＰＳＣ－ＭＰ）及

びラット血漿（Ｂｉｏｃｈｅｍｅｄ　０３１－ＡＰＳＣ－ＭＰ）のそれぞれを、最終濃度が１００μＭになるように化合物及びＭＰＳと混合した（最終３％ＤＭＳＯ）。得られた血漿混合物を３７℃のウォーターバスでインキュベートした。反応前、反応後１日、２日、４日、及び７日後にアリコートを採取し、各アリコートは１００μＬであった。反応をクエンチさせるために、２倍量のアセトニトリルを添加し、続いて短時間ボルテックスし、遠心分離して血漿タンパク質を沈殿させた。遠心分離後に得られた各上清を収集し、ＨＰＬＣで分析した。化合物Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤは、マウス及びヒトの血漿中で最大７日間検出及び定量された（＞９５％）。この研究によって、血漿中での糖置換毒素－リンカーコンジュゲートリンカーの優れた安定性が実証された。

【０８８２】

糖置換毒素リンカーコンジュゲートの血漿安定性の結果を、図２Ａ及び図２Ｂに示す。ＡまたはＣとマークされたデータは、非置換の毒素－リンカーコンジュゲートに関するものであり、ＢまたはＤとマークされたデータは、糖置換される毒素－リンカーコンジュゲートに関するものである。

【０８８３】

実施例：１２５　細胞への取り込み

細胞取り込み研究は、実施例１１９に記載されたものと同様の方法で実施した。

未置換またはグリコ基で置換されるデュオカルマイシンペイロードの細胞取り込み研究の結果を、以下の表に示す。

【表１２】

表１１：選択したコンジュゲートのインビトロ活性；コンジュゲートには、抗体ごとに２つの薬物を含む。

ADC	IC_{50}(nM)±SD		TI (CHO- K1/JIMT-1)
	JIMT-1(陽性)	CHO-K1(陰性)	
T-101-AB	0.007±0.001	2.59±0.24	370
T-102-AB	0.009±0.002	14.60±.69	1622.22

【表１３】

表１２：選択したコンジュゲートのインビトロ活性；コンジュゲートには、抗体ごとに２つの薬物を含む。

ADC	IC_{50}(nM)±SD		TI (CCRF-CEM/JIMT-1)
	JIMT-1	CCRF-CEM	
T-104-AB	0.20±0.09	5.84±0.52	29.20
T-103-AB	0.44±0.31	34.2±0.8	77.73
T-116-AB	0.32±0.22	989±50	3090.63
T-117-AB	0.30±0.13	1006±29	3353.33

【０８８４】

参照による組み込み

本明細書で言及される全ての刊行物及び特許は、あたかもそれぞれ個々の刊行物及び特許が参照により援用されるよう具体的かつ個々に示されているかのように、参照により全体として本明細書に援用される。矛盾がある場合、本明細書の任意の定義を含めて本明細書が優先される。

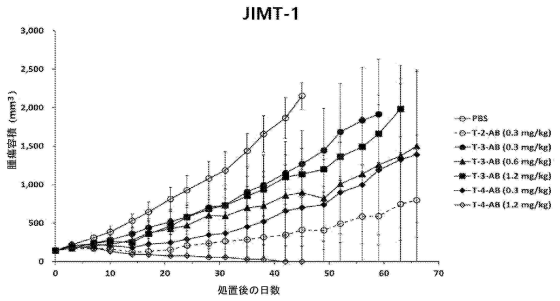
【０８８５】

等価物

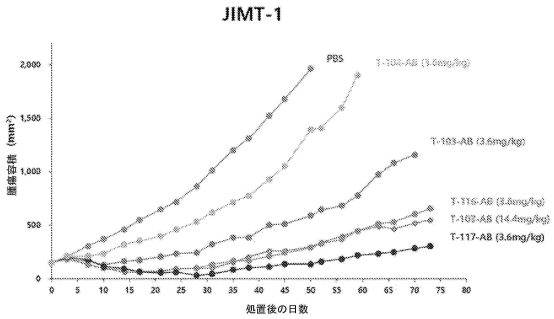
本発明の開示の具体的な実施形態について論じてきたが、上記の明細書は例示的なものであり、制限的なものではない。この明細書及び下記の特許請求の範囲を検討すれば、当業者には本開示の多くの変形形態が明らかになるであろう。本開示の全範囲は、特許請求の範囲をそれらの等価物の全範囲とともに参照し、また本明細書をこのような変形形態とともに参照することにより、判断するべきである。

【図面】

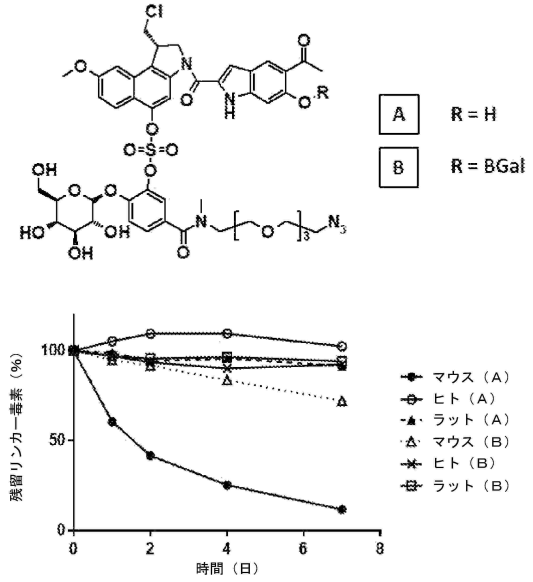
【図１Ａ】



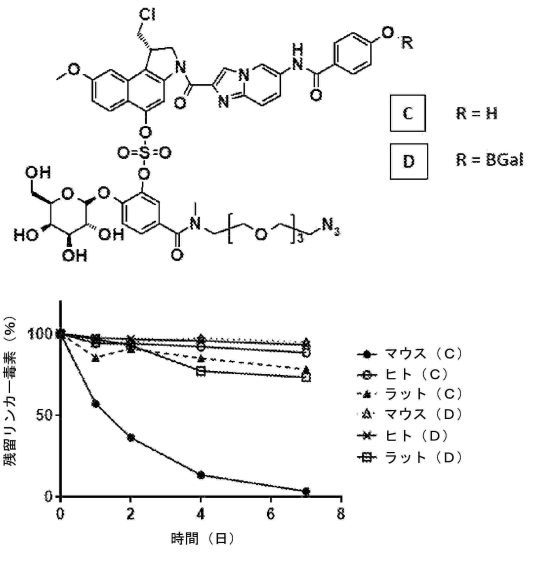
【図１Ｂ】



【図２Ａ】


A
R = H
B
R = BGal
残留リンカー毒素（%）
100
50
0
0
2
4
6
8
時間（日）
マウス（A）
ヒト（A）
ラット（A）
マウス（B）
ヒト（B）
ラット（B）

【図２Ｂ】


C
R = H
D
R = BGal
残留リンカー毒素（%）
100
50
0
0
2
4
6
8
時間（日）
マウス（C）
ヒト（C）
ラット（C）
マウス（D）
ヒト（D）
ラット（D）

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/000772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/60(2017.01)i; **A61K 47/68**(2017.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **C07D 403/04**(2006.01)i; **C07D 471/04**(2006.01)i; **C07H 3/04**(2006.01)i; **C07H 3/02**(2006.01)i; **C07H 17/00**(2006.01)i; **C07D 495/14**(2006.01)i; **C07D 487/04**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 47/60(2017.01); A61K 47/65(2017.01); A61K 47/68(2017.01); C07C 317/02(2006.01); C07C 317/06(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal), STN(Registry, CAplus) & Keywords: antibody drug conjugate, polar group, cancer, linker

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	WO 97-44000 A2 (PANORAMA RESEARCH, INC.) 27 November 1997 (1997-11-27)	
X	page 17, lines 3-21; example 23; figure 9	1-3,19-23,34,83,84, 182-184,200-204,215
Y		113-118
A		4,5,9,18,85-92,98, 105,171,175-177, 185,186,190,199
	KR 10-2021-0068591 A (INTOCELL, INC.) 09 June 2021 (2021-06-09)	
X	claims 1, 33; paragraphs [0064], [0425], [0426]; example 67	1,4,5,9,18,83-92,98,105,182,185,186,190,199
Y		113-118

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 May 2023	**23 May 2023**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon** **35208, Republic of Korea** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer **HEO, Joo Hyung** Telephone No. **+82-42-481-5373**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/000772

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014-080251 A1 (HANGZHOU DAC BIOTECH CO., LTD.) 30 May 2014 (2014-05-30) claims 1, 5; figure 19-t	1,4,5,9,18,83,84,98,105,182,185,186,190,199
A	KR 10-2020-0107837 A (LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC. et al.) 16 September 2020 (2020-09-16) the whole document	1-5,9,18-23,34,83-92,98,105,113-118,171,175-177,182-186,190,199-204,215
A	KR 10-2019-0064619 A (MEDIMMUNE LIMITED) 10 June 2019 (2019-06-10) the whole document	1-5,9,18-23,34,83-92,98,105,113-118,171,175-177,182-186,190,199-204,215

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/000772

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **265-268**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 265-268 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy as well as diagnostic methods (PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)).

2. ☑ Claims Nos.: **8, 13, 14, 16, 17, 31-33, 37, 39-41, 43-45, 48-54, 56, 57, 59, 61, 65, 68-70, 72-74, 78, 79, 81, 82, 102-104, 107, 110, 112, 120, 121, 123-125, 127, 128, 137, 139-141, 143-145, 148, 149, 151, 153, 157, 159, 160, 162-164, 166-168, 174, 179, 180, 189, 194, 195, 197, 198, 212-214, 218, 220-222, 224-226, 229-236, 238, 239, 241, 243, 247, 250-252, 254-256, 260, 261, 263, 264, 266, 268**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 8, 13, 14, 16, 17, 31-33, 37, 39-41, 43-45, 48-54, 56, 57, 59, 61, 65, 68-70, 72-74, 78, 79, 81, 82, 102-104, 107, 110, 112, 120, 121, 123-125, 127, 128, 137, 139-141, 143-145, 148, 149, 151, 153, 157, 159, 160, 162-164, 166-168, 174, 179, 180, 189, 194, 195, 197, 198, 212-214, 218, 220-222, 224-226, 229-236, 238, 239, 241, 243, 247, 250-252, 254-256, 260, 261, 263, 264, 266, 268 are regarded to be unclear because they refer to claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).

3. ☑ Claims Nos.: **6, 7, 10-12, 15, 24-30, 35, 36, 38, 42, 46, 47, 55, 58, 60, 62-64, 66, 67, 71, 75-77, 80, 93-97, 99-101, 106, 108, 109, 111, 119, 122, 126, 129-136, 138, 142, 146, 147, 150, 152, 154-156, 158, 161, 165, 169, 170, 172, 173, 178, 181, 187, 188, 191-193, 196, 205-211, 216, 217, 219, 223, 227, 228, 237, 240, 242, 244-246, 248, 249, 253, 257-259, 262, 265, 267**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2022/000772

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 97-44000 A2	27 November 1997	AU 3217097 A	09 December 1997
		CN 1165303 C	08 September 2004
		CN 1219841 A	16 June 1999
		EP 0918752 A2	02 June 1999
		JP 2000-511893 A	12 September 2000
		US 5843937 A	01 December 1998
		WO 97-44000 A3	31 December 1997
KR 10-2021-0068591 A	09 June 2021	AU 2019-370859 A1	13 May 2021
		AU 2019-370859 A1	07 May 2020
		BR 112021008354 A2	03 August 2021
		CA 3118026 A1	07 May 2020
		CN 112930350 A	08 June 2021
		CN 113929707 A	14 January 2022
		EA 202191180 A1	21 September 2021
		EP 3873912 A2	08 September 2021
		IL 282530 A	30 June 2021
		JP 2022-510505 A	26 January 2022
		US 2022-0009946 A1	13 January 2022
		WO 2020-089687 A2	07 May 2020
		WO 2020-089687 A3	11 June 2020
WO 2014-080251 A1	30 May 2014	AU 2012-395148 A1	21 May 2015
		AU 2012-395148 B2	27 October 2016
		CA 2891280 A1	30 May 2014
		CA 2891280 C	20 March 2018
		CN 105849086 A	10 August 2016
		CN 105849086 B	31 July 2018
		EP 2922818 A1	30 September 2015
		EP 2922818 B1	05 September 2018
		ES 2701076 T3	20 February 2019
		JP 2016-501859 A	21 January 2016
		JP 6133431 B2	24 May 2017
		US 10131682 B2	20 November 2018
		US 2015-0250896 A1	10 September 2015
KR 10-2020-0107837 A	16 September 2020	AU 2020-233532 A1	16 September 2021
		CA 3129581 A1	10 September 2020
		CN 112135638 A	25 December 2020
		EP 3936150 A1	12 January 2022
		IL 285953 A	31 October 2021
		JP 2022-522547 A	20 April 2022
		KR 10-2503143 B1	24 February 2023
		SG 11202108550 A	29 September 2021
		US 2022-0339291 A1	27 October 2022
		WO 2020-180121 A1	10 September 2020
KR 10-2019-0064619 A	10 June 2019	AU 2017-343793 A1	18 April 2019
		AU 2017-343793 B2	10 October 2019
		BR 112019007612 A2	02 July 2019
		CA 3039832 A1	19 April 2018
		CA 3039832 C	05 May 2020
		CL 2019000992 A1	23 September 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2022/000772

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		CN	109843335	A	04 June 2019
		CN	109843335	B	30 July 2021
		CO	2019003709	A2	28 June 2019
		DK	3525830	T3	31 May 2021
		EA	038662	B1	30 September 2021
		EA	201990615	A1	30 August 2019
		EP	3525830	A1	21 August 2019
		EP	3525830	B1	10 March 2021
		ES	2874699	T3	05 November 2021
		HR	P20210868	T1	09 July 2021
		HU	E054461	T2	28 September 2021
		IL	265919	A	30 June 2019
		IL	265919	B	30 June 2020
		JP	2020-503250	A	30 January 2020
		JP	6678821	B2	08 April 2020
		KR	10-2253480	B1	18 May 2021
		LT	3525830	T	25 June 2021
		MX	2019004292	A	14 October 2019
		NZ	752526	A	31 July 2020
		PL	3525830	T3	27 September 2021
		PT	3525830	T	07 June 2021
		RS	61925	B1	30 June 2021
		SI	3525830	T1	31 August 2021
		US	10799595	B2	13 October 2020
		US	2019-0282705	A1	19 September 2019
		WO	2018-069490	A1	19 April 2018
		ZA	201902081	B	27 November 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 19/02 (2006.01)		A61P	29/00	101	
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	19/02		
A61K 47/60 (2017.01)		A61P	13/12		
C07D 495/04 (2006.01)		A61K	47/60		
C07H 15/203 (2006.01)		C07D	495/04	102	
C07H 17/02 (2006.01)		C07H	15/203	CSP	
A61K 47/65 (2017.01)		C07H	17/02		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	47/65		
		A61K	39/395	N	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 キム，スンヨン
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ジュン，ドゥファン
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ソ，ドンフン
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 リ，サングァン
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ハ，ジヒョン
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 チョイ，ジヘ
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ジョン，チョルミン
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ジョン，ミョンハ
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 キム，ヘウォン
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ヤン，ウン，ヘ
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 キム，ヤ，ゴブ
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 リ，チョヘ

大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 リ，ヒャン，ソク
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ソ，ボンソク
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ソン，ジナ
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 キム，セナ
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド
(72)発明者 ヨー，ジェ，ド
大韓民国 ３４３２４ テジョン，テドクーグ，シニルドン－ロ，１０１，イントゥーセル，インコーポレーティッド

Ｆターム（参考） 4C057 AA17 BB02 CC01 DD01 JJ55 KK01
4C076 AA95 CC04 CC07 CC09 CC27 DD60 DD67 EE30 EE59
4C085 AA14 BB01